

Aus der Hautklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Das Blutbild bei ausgedehnten und
metastasierenden Hauttumoren

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt

von Ulrich Schüßler
aus Wriezen

Mainz 1978

Aus der Hautklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Das Blutbild bei ausgedehnten und
metastasierenden Hauttumoren

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt

von Ulrich Schüßler
aus Wriezen

Mainz 1978



Fachbereichsdekan:	Prof. Dr. E. Straub
1. Gutachter:	Prof. Dr. G. W. Korting
2. Gutachter:	Dr. Dr. R. Brachtel

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Patienten und Methodik	2
III. Ergebnisse	7
A. Metastasierendes Melanom	7
1.) Anamnestische Daten	7
a. Alters- und Geschlechtsverteilung	7
b. Tumorlokalisation	8
c. Tumorgröße bzw. Metastasierungsgrad	8
2.) Laboratoriumsbefunde	12
a. Hämoglobinwerte	12
b. Erythrozytenzahl	15
c. Leukozytenzahl	17
d. Differentialblutbild	19
e. Serumeisen	23
f. Serumkupfer	25
g. BSG	27
B. Mykosis fungoides	29
1.) Anamnestische Daten	29
a. Alters- und Geschlechtsverteilung	29
b. Stadien der Erkrankung	29
2.) Laboratoriumsbefunde	32
a. Hämoglobinwerte	32
b. Erythrozytenzahl	34
c. Leukozytenzahl	36
d. Differentialblutbild	39
e. BSG	45

C.	Systematisierte Tumorkrankheiten außer M.F. (Retothelsarkome, Retikulosarkomatosen und Retikulosen).	47
1.)	Anamnestische Daten	47
2.)	Laboratoriumsbefunde	47
D.	Originäre Hauttumoren (Basaliome und Spino- celluläre Carcinome)	50
1.)	Anamnestische Daten	50
2.)	Laboratoriumsbefunde	52
IV.	Diskussion	53
1.)	Allgemeine Pathophysiologie der unter- suchten Parameter	53
2.)	Spezielles Verhalten der Labordaten bei	60
a.	Melanomen	60
b.	Mykosis fungoides	63
c.	Übrigen Hauttumoren	68
V.	Abschließende Erörterung	74
VI.	Zusammenfassung	76
VII.	Literaturverzeichnis	77

I. Einleitung

Der Einfluß chronisch konsumierender Erkrankungen auf verschiedene Parameter des roten und weißen Blutbildes und -Serums ist Gegenstand zahlreicher Veröffentlichungen. Verwiesen sei auch auf die einschlägigen Standardwerke (z.B. SIEGENTHALER, HEGGLIN, v. SCHWIEGK, GROSS-SCHÖLMERICH), in denen z.B. die in solchen Fällen häufig beobachtete Begleitanämie und Leukozytose Erwähnung findet. Ebenso unbestritten werden Erhöhung der BSG, erniedrigte Serumeisenspiegel und erhöhte Serulkupferspiegel, die letzteren besonders bei metastasierenden Malignomen, in diesem Zusammenhang gesehen.

In der Therapie einer ganzen Reihe der in Frage kommenden Krankheiten nehmen derzeit die Cytostatica, die bekanntlich ihrerseits einen weiteren suppressiven Einfluß auf das Blutbild entfalten, einen breiten Raum ein.

Da sich hingegen in der Literatur nur wenige Hinweise finden, inwieweit derartige Befunde auch bei Tumoren der Haut zu erwarten sind, im besonderen solange sie noch auf diese beschränkt bleiben und noch keine ausgedehnte Metastasierung eingetreten ist, soll die vorliegende Arbeit einen Beitrag zur Klärung der Frage leisten, ob für pathologische Abweichungen der genannten Laboratoriumsbefunde ein Zusammenhang mit zunehmender räumlicher Tumorausdehnung oder Metastasierung gegeben ist.

II. Patienten und Methodik

Es wurden die Krankengeschichten von 116 in der Universitäts-Hautklinik Mainz wegen maligner Tumoren der Haut stationär und ambulant nachbehandelter Patienten ausgewertet.

Es handelt sich um:

50 Patienten mit metastasierendem Melanom (22 Männer, 28 Frauen).

33 Patienten mit Mykosis fungoides (23 Männer, 10 Frauen).

13 Patienten mit Retothelsarkomen, Retikulosarkomatosen und Retikulosen der Haut.

10 Patienten mit großen Basaliomen.

10 Patienten mit großen und metastasierenden Spinaliomen.

Bei den Melanompatienten wurden folgende Parameter untersucht: Hämoglobin, HbE, Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl, Differential-Blutbild, BSG, Eisen, Kupfer.

Berücksichtigt wurden jeweils die Labordaten bei Erstaufnahme bzw. Wiederaufnahme vor Therapiebeginn. Bei Patienten, die sich zur cytostatischen Therapie stationär befanden, erfolgten außerdem Leukozytenkontrollen nach jedem Cytostatika-Stoß. Leukopenien während einer cytostatischen Therapie wurden nicht berücksichtigt.

Alle Melanom-Patienten der letzten 10 Jahre wurden in der Tumorsprechstunde postoperativ regelmäßig klinisch und in allen Laborwerten kontrolliert. So war es teilweise möglich, alle Daten von Anfang an zu überprüfen, über die Stadien späterer Metastasierung weiter zu verfolgen und zum Vergleich heranzuziehen. Der Beobachtungszeitraum reicht von wenigen Monaten bis zu mehreren Jahren. Bei einem der Melanompatienten (Patient 34, Tabelle 2, Seite 9) wurden sogar erste Metastasen erst nach 12 Jahren festgestellt.

Die Krankenblätter der übrigen Tumorpatienten (Mykosis fungoides, Retikulosen, Retothelsarkome, Retikulosarkomatosen, Basaliome und Spinaliome) wurden nach der gleichen Methode wie die der Melanompatienten gesichtet.

Cu- und Fe-Kontrollen waren zumeist nicht erfolgt, so daß sie nicht berücksichtigt wurden. Ebenso fanden Labordaten während oder kurze Zeit nach cytostatischer Behandlung keine Beachtung.

Die gefundenen Daten wurden mit den in einer umfangreichen Studie an einem gesunden Kontrollkollektiv empirisch gewonnenen Werten einer Normwertstudie des Zentral-labors der Universitätskliniken Mainz verglichen. Bei der BSG-Bestimmung wurde die Normwertstudie von BÜTTIGER und SVEDBERG zum Vergleich herangezogen. Bei Durchsicht der Krankenblätter wurde außerdem besonders auf Tumorgroße und Lokalisation, Metastasierungsgrad bzw. Erkrankungsstadium der Mykosis fungoides bei jedem stationären Aufenthalt geachtet. Weiterhin wurden zusätzlich Faktoren, die möglicherweise einen verfälschenden Einfluß auf die untersuchten Parameter haben konnten, wie z.B. ausgedehnte Blutungen, Bluttransfusionen, Infekte u.a. berücksichtigt.

Die in den Übersichtstabellen zusammengefaßten Krankheitsverläufe (Tabelle 2 und 11) berücksichtigen den Metastasierungsgrad bzw. das Erkrankungsstadium zu Kontrollbeginn sowie am Ende der Dokumentation. Weiterhin ist den übrigen Tabellen (z.B. Tabelle 3) zu entnehmen, ob in der früheren Phase der klinischen Beobachtung erhobene pathologische Befunde auch durch weitere Verlaufskontrollen bestätigt werden konnten, bzw. inwieweit solche Befunde überhaupt erstmals zu späterem Zeitpunkt nachweisbar waren und dann wiederholt auftraten, ferner findet sich eine Zusammenfassung der präfinalen Labordaten bei Patienten, die an der massiven Metastasierung oder deren Folgen verstarben. Die Gegenüberstellung der Übersichtstabellen (Tabelle 2 und 11) und der genannten die Labordaten enthaltenden Tabellen läßt somit einen Vergleich zwischen Schweregrad der Erkrankung und Ausmaß der Abweichungen der untersuchten Parameter zu.

Übersichtstabellen der Melanom- und MF-Patienten (Tabelle 2, Seite 9 und Tabelle 11, Seite 31):

Melanome: (Tabelle 2) Patienten Nr. 1 bis 22 sind männlichen und Patienten 23 bis 50 weiblichen Geschlechts.

Zweite Spalte: Alter der Patienten.

Dritte Spalte: Tumorlokalisation.

Vierte und fünfte Spalte: Tumorausdehnung bzw. Metastasierungsgrad bei Kontrollbeginn und am Ende der Dokumentation. Es wurde hierfür die TNM-Einteilung der WHO zugrunde gelegt (siehe Tabelle 1).

In den dann folgenden Tabellen der Laborergebnisse wurden nur die Patienten aufgenommen, bei denen pathologische Werte festgestellt worden waren, wobei die laufende Nummer des Patienten immer beibehalten wurde.

Erste Spalte: Patientenummer. In der dann folgenden Spalte "Ausgangswert" sind die jeweiligen Labordaten der ersten stationären Aufnahme vor Therapiebeginn festgehalten (n: im Normbereich, + : erhöht, - : erniedrigt). Die "Verlaufswertspalte" berücksichtigt wiederholt gemessene pathologische Werte, unabhängig ob diese nur zweimal oder häufiger gefunden wurden (durch ++ bzw. -- gekennzeichnet). Schließlich sind in der vierten Spalte die jeweiligen Präfinalwerte zusammengefaßt, soweit sie erhoben worden waren. Sofern bedeutsam, berücksichtigt eine fünfte Spalte zusätzliche Faktoren, die einen evtl. verfälschenden Einfluß auf die erhobenen pathologischen Parameter gehabt haben konnten.

Tabelle 1. TNM-Klassifizierung der Weltgesundheitsorganisation

P r i m ä r t u m o r

- T0 kein Primärtumor auffindbar
- T1 Tumor im größten Durchmesser kleiner als 2 cm, nur oberflächlich, exophytisch, keine Satellitentumoren
- T2 Tumor in seinem Durchmesser 2 - 5 cm groß oder Tumor mit minimaler Infiltration in die Haut, unabhängig von der Größe, keine Satellitentumoren
- T3 Tumor größer als 5 cm im maximalen Durchmesser oder mit tiefer Infiltration in die Haut, unabhängig von der Größe, oder mit Satellitentumoren innerhalb von 5 cm vom Rande des Primärtumors

R e g i o n a l e L y m p h k n o t e n

- N0 keine tastbaren Lymphknoten
- N1 bewegliche homolaterale Lymphknoten (N1a: verdächtig, N1b: unverdächtig)
- N2 bewegliche kontralaterale oder bilaterale Lymphknoten (Extremitäten ausgenommen. N2a: verdächtig, N2b: unverdächtig)
- N3 fixierte Lymphknoten

E n t f e r n t e M e t a s t a s e n

- M0 kein Anhalt für Metastasen
- M1 entfernte Metastasen, einschließlich von Lymphknotenmetastasen jenseits der Region des Primärtumors oder Satellitentumoren mehr als 5 cm vom Rande des Primärtumors

Mykosis fungoides

Die Patienten 1 bis 23 in Tabelle 11, Seite 31 sind männlichen und die Patienten 24 bis 33 weiblichen Geschlechts. Es folgt in der zweiten Spalte die Altersangabe. Dritte und vierte Spalte: Stadium der MF bei erster Kontrolle und am Ende der Dokumentation.

Da im ersten Stadium der MF nur selten pathologische Labordaten gefunden wurden, wurden in die dann folgenden, die Laborergebnisse enthaltenden Tabellen (Tabelle 12 bis 18) nur diejenigen Patienten aufgenommen, bei denen im II. oder III. Stadium Laborwerte außerhalb des Normbereichs lagen. Der Angabe der laufenden Nummer folgt in der zweiten Spalte (Stadium II) der erstmals im Infiltrationsstadium gefundene Laborwert und in der dritten Spalte ein Kontrollwert in diesem Stadium, wobei nur solche Werte Berücksichtigung fanden, die nicht während oder unmittelbar nach einer Therapie mit Cytostatika erhoben worden waren. Bei Patienten, die erstmals im Tumorstadium zur stationären Aufnahme kamen, sind diese beiden Spalten durch "0" gekennzeichnet. Es folgt in der vierten Spalte der Laborwert bei der ersten stationären Aufnahme im Tumorstadium und in der fünften Spalte finden sich die praefinalen Labordaten, soweit erhoben. Kontrollen im Tumorstadium wurden nicht berücksichtigt, da die meisten Patienten in dieser Zeit einer cytostatischen Behandlung unterlagen und ein eventueller Einfluß dieser Substanzen möglichst ausgeschlossen werden sollte. Die sechste Spalte enthält wiederum eventuelle zusätzliche das Ergebnis verfälschende Faktoren.

Bei den übrigen Tumorarten (Retothelsarkome, Retikulosarkomatosen, Retikulosen, Basaliome und Spinaliome) erschien die Erstellung einer tabellarischen Übersicht im Hinblick auf die geringe Patientenzahl wenig sinnvoll. Die Darstellungen beschränken sich in diesen Fällen daher auf die rein deskriptive Erfassung der während des Krankheitsverlaufs gewonnenen Labordaten.

III. Ergebnisse

A. Metastasierendes Melanom

1.) Anamnestische Daten

a. Alters- und Geschlechtsverteilung

Von den 50 Patienten waren 22 männlichen und 28 weiblichen Geschlechts (männlich: Pat. Nr. 1 - 22; weiblich: Pat. Nr. 23 - 50).

Das Verhältnis Männer zu Frauen beträgt somit in unserem Patientengut 1 : 1,3. Bei der Überprüfung von 1375 in der Arbeitsgemeinschaft "malignes Melanom" erfaßten Patienten ergab sich ein Verhältnis von 1 : 1,73 (HAUSS und PROPPE). Eine Sammelstatistik von 2352 Literaturfällen ergab ein Verhältnis von etwa 1 : 1,2 (KORTING 64).

Zahl der Patienten

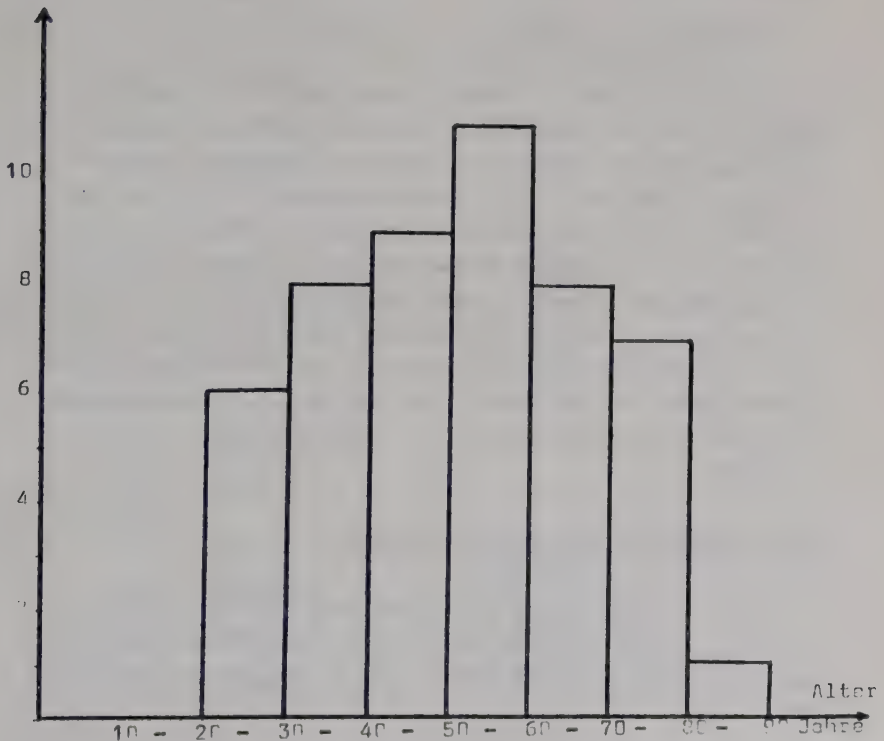


Abb. 1 : Altersverteilung der 50 Melanom-Patienten

Die Altersverteilung ist in Abbildung 1 dargestellt. Sie zeigt eine fast symmetrische Häufigkeitsverteilung mit Gipfel zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr, bietet also keinen Hinweis auf eine Neigung zur einen oder anderen Seite, wie sie bei Jugend- oder Alterskrankheiten vorkommt. Eine ähnliche Altersverteilung fand auch HEITE, der im Rahmen der erwähnten Arbeitsgemeinschaft "malignes Melanom" 584 Patienten mit exakten Angaben über den Krankheitsbeginn überprüfte. KORTING spricht von einem Morbiditätsgipfel etwa um das 50. Lebensjahr herum (KORTING 73). JUNG und KÖLZSCH fanden ein gehäuftes Auftreten bei 50 bis 60jährigen Männern und etwa gleiche Häufigkeit zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr bei Frauen. POULAKOS errechnete bei der Auswertung von 113 Melanom-Fällen ein Durchschnittsalter von 52,3 Jahren.

b. Tumorlokalisation

Die in der Literatur erwähnte Besonderheit, (z.B. JUNG, BERSCH und KÜHLER, GARTMANN, NOSKO, WILDNER, DAVIS et. al.) daß Melanome der unteren Extremitäten besonders der Unterschenkel häufiger bei Frauen anzutreffen sind und Melanome am Stamm, besonders im Bereich der Schultern und des Rückens, vorwiegend Männer befallen, konnte bestätigt werden. Bei den 22 männlichen Patienten fand sich der Tumor zehnmal im Bereich des Stammes und nur dreimal im Bereich der unteren Extremitäten. Bei den 28 weiblichen Patienten waren nur in vier Fällen Melanome am Stamm, dagegen siebzehnmal Melanome an den unteren Extremitäten anzutreffen.

c. Tumorgröße bzw. Metastasierungsgrad

Insgesamt war zu Beginn der klinischen Beobachtung bei 15 der 50 Patienten noch keine wesentliche Ausbreitung des Tumors nachzuweisen (Stadium: T1, N0, M0 und T2, N0, M0).

Tabelle 2

Übersichtstabelle von 50 Patienten mit metastasierendem Melanom. Tumorgröße im Ausgangsstadium und am Ende der Dokumentation nach der TNM-Klassifizierung der WHO.

Patienten 1 - 22 männlich

Pat. Nr.	Alter	Tumorlokalisation	Ausgangs- stadium	Stadium bei Kontrollende
1	20 J.	Kopf	T1 NO MO	N3
2	51 J.	Schulter	T3 NO MO	M1 (Leber)
3	53 J.	Schulter	T3 N3 MO	M1 (Hirn)
4	50 J.	(Rücken)	T0 N3 MO	M1 (Lungen) (Knochen)
5	62 J.	Unterbauch	T3 NO M1 (Leber)	M1 (Leber)
6	59 J.	Schulter	T2 NO MO	M1 (Leber)
7	51 J.	(Axilla)	T0 N3 MO	M1 (Lk-Met.)
8	59 J.	Unterschenkel	T3 N3 MO	M1 (diffus)
9	37 J.	Oberarm	T3 N3 MO	M1 (Knochen)
10	72 J.	Kopf	T2 NO MO	T3 (Rezidiv und cutane Met.)
11	41 J.	Schulter	T3 N3 MO	M1 (Leber)
12	61 J.	Hand	T3 NO MO	M1 (Lunge)
13	30 J.	Bauch	T2 NO MO	N3
14	42 J.	Unterschenkel	T3 NO MO	M1 (diffus)
15	48 J.	Rücken	T2 NO MO	M1 (Hirn)
16	42 J.	Bauch	T2 NO MO	M1 (Knochen)
17	24 J.	Kopf	T2 N3 MO	N3
18	53 J.	(Axilla)	T0 N3 MO	N3 (Rezidiv)
19	34 J.	Kopf	T3 NO MO (Rezidiv)	T3 (Rezidiv und cutane Met.)
20	48 J.	Schulter	T1 NO MO	N3
21	42 J.	Knie	T3 N3 MO	N3
22	43 J.	Rücken	T2 NO MO	N3

Fortsetzung Tabelle 2

Patienten 23 - 50 weiblich

Pat. Nr.	Alter	Tumorlokalisation	Ausgangsstadium	Stadium bei Kontrollende
23	21 J.	Schulter	T3 N3 M0	M1 (diffus)
24	65 J.	Unterarm	T3 N0 M0 (cut.Met.)	M1 (Hirn)
25	30 J.	Schulter	T3 N3 M0	M1 (Hirn)
26	38 J.	Fuß	T2 N0 M0	M1 (Knochen)
27	69 J.	Unterschenkel	T3 N0 M0	M1 (Lunge)
28	73 J.	Kopf	T2 N0 M0	N3 M1 (Leber)
29	20 J.	Unterschenkel	T3 N0 M0	N3
30	70 J.	Fuß	T3 N3 M0	N3
31	20 J.	Fuß	T3 N3 M1	M1 (diffus)
32	70 J.	Kopf	T1 N0 M0	N3
33	55 J.	Unterschenkel	T3 N0 M0	N3
34	53 J.	Unterschenkel	T3 N3 M0	M1 (LK, Leber)
35	37 J.	Unterschenkel	T2 N0 M0	T3 (Rezidiv und cutane Met.)
36	78 J.	Unterschenkel	T3 N0 M0 (cut.Met.)	M1 (Leber)
37	65 J.	Hand	T3 N3 M0	M1 (Knochen)
38	61 J.	Oberschenkel	T2 N0 M0	M1 (Leber, Knochen)
39	74 J.	(Thorax)	T0 N3 M1 (Leber)	M1 (Lunge, Leber)
40	43 J.	Unterschenkel	T3 N3 M1 (Leber, Knochen)	M1 (diffus)
41	53 J.	Schulter	T2 N0 M1 (Leber)	M1 (diffus)
42	31 J.	Kopf	T3 N3 M0	N3
43	75 J.	Hand	T3 N0 M0	N3
44	65 J.	Knie	T2 N0 M0	T3 (Rezidiv, cut. u. subcut. Met.)
45	68 J.	Fuß	T3 N3 M0	N3
46	52 J.	Unterschenkel	T1 N0 M0	N3
47	80 J.	Unterschenkel	T3 N0 M0	N3
48	26 J.	Unterschenkel	T3 N0 M0	N3
49	33 J.	Rücken	T2 N3 M0	N3
50	43 J.	Fuß	T3 N0 M0 (cutane Metast.)	M1 (Knochen)

Dreizehnmal war es bereits zu einer deutlichen Penetration in tiefere Hautschichten teilweise mit Absiedlung in dicht benachbarte Hautbezirke gekommen, zweimal handelte es sich dabei um ein Rezidiv eines früher operativ entfernten Melanoms (Stadium: T3 N0 M0). Bei sieben Patienten war bei Erhebung des ersten Laborstatus schon eine regionäre Lk-Metastasierung eingetreten (Stadium: T+ N3 M0); drei dieser 17 Patienten hatten keinen nachweisbaren Primärtumor (Stadium T0 N3 M0), und in nur fünf Fällen war bereits zu Beginn der Beobachtung eine ausgedehnte Organmetastasierung aufgetreten (Stadium: T+ N+ M1).

Am Ende der Dokumentation war es bei 24 Patienten zu gesicherten Organmetastasen gekommen (M1), in zwei weiteren Fällen waren szintigraphisch Lebermetastasen und in einem Fall röntgenologisch Lungenmetastasen anzunehmen. Achzehnmal hatte der Tumor in regionäre Lymphknoten metastasiert (N3) und einmal war es zu einem generalisierten Lymphknotenbefall gekommen, ohne daß Organmetastasen nachweisbar waren (ebenfalls M1). Bei vier Patienten war lediglich ein Rezidiv in loco mit cutaner Aussaat aufgetreten (T3). Wahrscheinlich war das Ausmaß der Metastasierung bei Dokumentationsende bei einigen Patienten wesentlich größer als zu diesem Zeitpunkt bereits feststellbar war.

2. Laboratoriumsbefunde

a) Hämoglobin-Werte

Bei 24 der insgesamt 50 in Tabelle 2 erfaßten Patienten war niemals ein pathologischer Hämoglobin-Wert zu erheben, davon hatten sieben Patienten bei der letzten Kontrolle bereits Organmetastasen (Patient 4, 5, 6, 24, 34, 36 und 38), dreizehn hatten Lymphknoten-Metastasen (Patient 7, 13, 17, 18, 20, 22, 29, 30, 32, 33, 45, 47 und 48) und in vier Fällen beschränkte sich die Metastasierung auf eine cutane Aussaat. Präfinale Messungen lagen in vier Fällen vor (Patient 10, 19, 35 und 44).

Bei 26 Patienten fand sich, wie Tabelle 3 zeigt, mindestens einmal ein pathologischer Hämoglobin-Wert. Die Ausgangswerte waren nur in drei Fällen erniedrigt (Patient 12, 31, 49). Zu diesem Zeitpunkt bestand bei einem dieser Patienten eine regionäre Lymphknoten-Metastasierung (Patient 49), einmal war der Tumor tief in das Corium vorgedrungen (Patient 12) und in einem Fall war bereits eine Organmetastasierung eingetreten (Patient 31). Im weiteren Verlauf konnte nur bei dem letztgenannten Patienten die erstmals gefundene pathologische Erniedrigung des Hämoglobin-Wertes auch durch weitere Verlaufskontrollen bestätigt werden.

Bei sieben Patienten trat einmal im Verlauf eine Hämoglobin-Erniedrigung auf, die aber in fünf Fällen nicht weiter bestätigt werden konnte (Patient 28, 39, 41, 42, 46). Bei zwei Patienten lagen die später bestimmten präfinalen Werte ebenfalls unter der Norm (Patient 26, 40). Wiederholt erniedrigte Hämoglobin-Werte in späteren Phasen der Erkrankung wurden ansonsten bei sechs Patienten gefunden, waren aber bemerkenswerterweise in zwei Fällen präfinal nicht mehr nachweisbar (Patient 3, 9). Im Übrigen waren unter diesen sechs Patienten dreimal präfinale Laboratoriumsuntersuchungen nicht erhoben, weil diese Patienten bei Kontrollende entweder noch lebten oder zum Zeitpunkt des Todes nicht unter Kontrolle standen (Patient 2, 21, 37).

Nur in einem Fall traten sowohl während des gesamten fortgeschrittenen Krankheitsverlaufs als auch präfinal bei bereits eingetretener Knochenmetastasierung pathologisch erniedrigte Hämoglobin-Werte auf (Patient 50). Immerhin wurden in der Endphase der Erkrankung kurz vor Eintritt des Todes unter allen sechzehn Patienten neunmal erniedrigte Hämoglobin-Werte festgestellt (Patient 8, 11, 14, 16, 26, 27, 31, 40, 50). Siebenmal fanden sich Normalwerte (Patient 3, 9, 23 sowie die nicht in der Tabelle Nr. 3 aufgeführten Patienten 4, 5, 6 und 38, bei denen während des gesamten Verlaufs keine pathologischen Werte gemessen wurden).

Wiederholt erhöhte Hämoglobin-Werte wurden bei fünf Patienten festgestellt (Patient 1, 11, 23, 25 und 43), zweimal lagen die präfinal bestimmten Werte über der Norm. Beide Male handelte es sich um Patienten mit Hirnmetastasen (Patient 15 und 25).

Regelmäßig erniedrigte Hämoglobin-Werte während des Krankheitsverlaufs wurden, wie Tabelle Nr. 3 zu entnehmen ist, nur in sieben Fällen festgestellt, wobei es sich nach Differenzierung durch Bestimmung der HbE-Werte fast ausschließlich um normochrome, selten um hyperchrome und ganz vereinzelt auch um hypochrome Anaemien handelte.

Zu Tabelle 3

Hämoglobin-Werte von 26 Melanompatienten, bei denen während des Krankheitsverlaufs mindestens einmal ein pathologischer Wert gefunden wurde.

Normbereich (n): 13,6 - 17,2 g% (männlich)

12,0 - 15,2 g% (weiblich)

n: im Normbereich +: erhöht -: erniedrigt

++ bzw. --: wiederholt bestätigt, 0 : liegt nicht vor.

Tabelle 3 - Hämoglobin-Werte

Pat.	Ausgangs- wert	Verlaufs- werte	Präfinal- wert	Zusätzliche Faktoren mit eventuellem Einfluß
1	n	++	0	
2	n	--	0	
3	n	--	n	Bluttransfusion bei Operation
8	n	n	-	
9	n	--	n	
11	n	++	-	
12	-	n	0	
14	n	n	-	
15	n	n	+	
16	n	n	-	
21	n	--	0	
23	n	++	n	
25	n	++	+	
26	n	n -	-	Bluttransfusion Intest.-Blutungen
27	n	n	-	
28	n	n -	0	
31	-	--	-	Bluttransfusion
37	n	--	0	Bluttransfusion, Diver- tikelblutung
39	n	n -	0	
40	n	n -	-	Bluttransfusion
41	n	n -	0	
42	n	n -	0	
43	+	++	0	
46	n	n -	0	
49	-	n	0	
50	n	--	-	Bluttransfusion

b) Erythrozytenzahl

Bei 35 Patienten waren keine pathologischen Erythrozytenzahlen feststellbar. Fünfzehn dieser Patienten hatten am Ende des Beobachtungszeitraumes bereits Organmetastasen (Tabelle 2, Patient 2, 3, 4, 5, 6, 11, 16, 23, 24, 26, 27, 36, 38, 39 und 41). Zweimal bestand szintigraphisch der Verdacht auf Lebermetastasen (Patient 28 und 34), fünfzehnmal fand sich eine Lymphknoten-Metastasierung (Patient 1, 7, 13, 17, 18, 20, 22, 29, 30, 32, 33, 43, 45, 47 und 49) und dreimal eine cutane Metastasierung (Patient 10, 19 und 44).

Erniedrigte Erythrozytenzahlen (Tabelle 4) waren bei Erhebung des ersten Laborstatus in nur zwei Fällen zu verzeichnen (Patient 21 und 31). Die Metastasen waren dabei einmal auf regionären Lymphknoten-Befall beschränkt (Patient 21), das andere mal bestand bereits eine ausgehende Organmetastasierung. Bei beiden Patienten konnten die pathologischen Werte auch durch weitere Bestimmungen verifiziert werden. Bei drei Patienten fand sich einmal eine Erythrozytenzahlerniedrigung, die jedoch nicht weiter bestätigt werden konnte (Patient 35, 42 und 46).

Neunmal traten im Verlauf wiederholt erniedrigte Erythrozytenzahlen auf und im Präfinalstudium waren insgesamt sechsmal erniedrigte Erythrozytenzahlen zu verzeichnen, zehnmal wurden dagegen im Zeitraum kurz vor dem Ableben der Patienten Normalwerte gefunden (Patient 9 und 15 sowie die Patienten 3, 4, 5, 6, 11, 23, 27, 38, bei denen während des gesamten Verlaufs keine pathologischen Werte festgestellt wurden). Einmal lag die Erythrozytenzahl präfinal über der Norm (Patient 25).

Bei den 15 Patienten mit erniedrigten Erythrozytenzahlen ergaben gleichzeitig bestimmte Hämoglobin- und HbE-Werte (Tabelle 4) achtmal eine normochrome, zweimal eine hyperchrome und einmal eine hypochrome Anämie, (siehe auch Seite 13)

Bei dem Patienten mit hypochromer Anämie handelte es sich um eine Blutungsanämie als Folge intestinaler Hämorrhagien. In den restlichen Fällen war kein Hämoglobin-Abfall feststellbar.

Insgesamt zeigt sich also, daß auch häufige Blutbildkontrollen nur bei 9 von 50 Patienten wiederholt erniedrigte Erythrozytenzahlen ergaben.

Tabelle 4 - Erythrozytenzahl ($\times 10^6/\text{ml}$)

Erythrozytenzahlen von 15 Patienten mit metastasierendem Melanom, bei denen zu irgendeinem Zeitpunkt pathologische Werte gefunden wurden.

Normbereich (n): $4,3 - 5,8 \times 10^6/\text{ml}$ (männlich)

$3,8 - 5,2 \times 10^6/\text{ml}$ (weiblich)

n : im Normbereich + : erhöht - : erniedrigt

0 : liegt nicht vor -- : wiederholt bestätigt

Pat.	Ausgangs- wert	Verlaufs- werte	Präfinal- wert	zugehöriges Hb(g%)	HbE(pg)
8	n	n	-	-	n
9	n	--	n	-(n)	+(n)
12	n	--	0	-	n
14	n	--	-	-	n
15	n	--	n	n	+
21	-	--	0	-	n
25	n	n	+	n	0
31	-	--	-	-	n
35	n	n-	0	n	+
37	n	--	0	-	-
40	n	n	-	-	n
42	n	n-	0	-	+
46	n	n-	0	-	n
48	n	--	0	n	+
50	n	--	-	-	n

c. Leukozytenzahl

Bei 30 von 50 Patienten kamen keine pathologischen Leukozytenzahlen vor, obgleich am Ende der Dokumentation 13mal Organmetastasen (Patient 8, 16, 23, 24, 27, 28, 31, 34, 36, 37, 38, 39 und 41 der Übersichtstabelle), 14mal Lymphknotenmetastasen (Patient 1, 7, 17, 18, 20, 22, 29, 30, 33, 43, 45, 46, 47 und 48) und in drei Fällen Hautmetastasen nachweisbar waren (Patient 19, 35 und 44).

12mal war eine Leukozytose und 9mal eine Leukopenie feststellbar (bei Patient 9 wurde beides gefunden).

Der Ausgangswert war in nur drei Fällen pathologisch verändert (Tabelle 5, Seite 18). Bei Patient 26 fand sich eine Leukozytose, die im weiteren Verlauf wiederholt auftrat und auch im Präfinalstadium bei ausgedehnter Metastasierung mit einer Durchwanderungsperitonitis vorhanden war. Bei den beiden anderen Patienten konnte eine zunächst gefundene Leukopenie durch weitere Kontrollen nicht bestätigt werden (Patient 32 und 49). Eine einmalige Erhöhung der Leukozytenzahl im weiteren Krankheitsverlauf fand sich bei fünf Patienten (Patient 4, 9, 10, 12, 42), davon konnte einmal eine Bronchitis (Patient 10), ein anderes mal ein Spritzenabszeß (Patient 12) und schließlich bei Patient 42 eine erhebliche entzündliche Tumordinfiltration, die sogar eine antibiotische Therapie nötig machte, als mögliche Ursache eruiert werden. Wiederholt aufgetretene Leukozytosen bei Fortschreiten der Erkrankung fanden sich nur in zwei Fällen (Patient 6 und 26) und eine wiederholte Erniedrigung der Leukozytenzahl wurde bei lediglich einem Patienten beobachtet (Patient 13), ohne daß eine cytostatische Behandlung stattgefunden hatte. Nur im Präfinalstadium war siebenmal eine Leukozytose zu finden (Patient 3, 5, 6, 11, 25, 26 und 40), in fünf Fällen mit relativer Lymphopenie im Differential-Blutbild. Leukopenien kamen präfinal nicht mehr zur Beobachtung und in zehn Fällen war die Leukozytenzahl auch kurz vor dem Ableben der Patienten im Normbereich.

Wenn sich auch im Präfinalstadium eine gewisse Tendenz zur Leukozytose abzeichnete, muß doch einschränkend darauf hingewiesen werden, daß in der Mehrzahl der Fälle die Leukozytenzahlen auch in diesem Krankheitsstadium normal waren.

Tabelle 5 - Leukozytenzahl/ml

Leukozytenzahlen von 20 Melanompatienten mit Normabweichungen im Zuge der Metastasierung.

Normbereich (n): 3900 - 9500/ml (männlich)

4000 - 10000/ml (weiblich)

n : im Normbereich + : erhöht - : erniedrigt

0 : liegt nicht vor ++ bzw. -- : wiederholt bestätigt

Pat. Ausgangswert Verlaufs- Präfinal- Zusätzliche Faktoren
werte wert mit evtl. Einfluß

2	n	-	0	nach Cytostatikum
3	n	+	+	
4	n	+	n	
5	n	n	+	Thrombophlebitis
6	n	++	+	
9	n	+ -	n	(-): nach Cytost.
10	n	+	0	Bronchitis
11	n	n	+	
12	n	+	0	Spritzenabszeß
13	n	--	0	
14	n	-	n	nach Cytost.
15	n	-	n	nach Cytost.
21	n	-	n	nach Cytost.
25	n	n	+	
26	+	++	+	Peritonitis
32	-	n	0	
40	n	n	+	Bronchitis
42	n	+	0	entzündl. Tumorerinfiltration
49	-	n	0	
50	n	-	n	

d. Differentialblutbild

Neutrophile segmentkernige Granulozyten

Bei 15 von 50 Patienten waren keine Granulozytenzahlen außerhalb des Normbereichs von 50-65% (nach PRELLWITZ) feststellbar. Zwei dieser 15 Patienten hatten am Ende des Beobachtungszeitraumes cutane Metastasen (Patient 19 und 44), zehn hatten Lymphknotenmetastasen (Patient 1, 20, 21, 22, 29, 30, 45, 46, 47 und 48) und drei bereits Organmetastasen (Patient 2, 16, 36).

Eine Erhöhung der segmentkernigen Granulozyten bei der Erstkontrolle fand sich in fünf Fällen (Patient 10, 12, 26, 32 und 35), achtmal lagen die Granulozytenzahlen unter der Norm (Tabelle 6, Seite 20).

Im weiteren Verlauf war bei 20 Patienten eine Granulozytose häufig mit entsprechender relativer Lymphopenie nachzuweisen, wiederholt sogar in 13 Fällen. Dreimal wurden daneben auch Granulozytopenien beobachtet (Patient 3, 9 und 11). Bei sechs Patienten fanden sich im Verlauf neben erniedrigten Granulozytenzahlen nur Normalwerte (Patient 15, 17, 24, 34, 38 und 50). Im Präfinalstadium schließlich war von 16 in dieser Phase der Erkrankung kontrollierten Patienten elfmal eine Erhöhung der Granulozytenzahl feststellbar, Granulozytopenien wurden dagegen nicht mehr beobachtet.

Aus der Tabelle geht hervor, daß während des Krankheitsverlaufs wohl mehrfach Abweichungen sowohl im Sinne einer Granulozytose als auch einer Granulozytopenie auftraten, sodaß eine eindeutige Tendenz nicht ablesbar ist. Im Präfinalstadium allerdings scheint sich eine gewisse Vermehrung der neutrophilen Granulozyten, bzw. Verminderung der Lymphozyten abzuzeichnen.

Zu Tabelle 6

35 Melanompatienten mit Normabweichungen der segmentkernigen neutrophilen Granulozyten während des Krankheitsverlaufs.
Normbereich (n): 50 - 65 %, n : innerhalb des Normbereichs
+ : erhöht - : erniedrigt 0 : liegt nicht vor
++ bzw. -- : wiederholt bestätigt

Segmentkernige neutrophile Granulozyten

Pat.	Ausgangswert	Verlaufswerte	Präfinalwerte
3	n	+ +	+
4	n	+ +	n
5	n	n	+
6	n	+ + -	+
7	-	+ +	+
8	n	+ +	+
9	n	+ + - -	+
10	+	+	0
11	-	+ + - -	+
12	+	+ +	0
13	n	+	0
14	n	+ +	+
15	-	- -	n
17	-	-	0
18	-	n	0
23	n	n	+
24	n	-	0
25	-	n	+
26	+	n	+
27	n	+ +	+
28	-	n	0
31	n	0	n
32	+	n	0
33	n	+	0
34	n	-	0
35	+	+ +	0
37	-	+	0
38	n	-	0
39	n	+ +	0
40	n	+	n
41	n	+	0
42	n	+ +	0
43	+	+ +	0
49	n	+	0
50	n	- -	n

Lymphozyten

Bei 10 der insgesamt 50 Patienten fanden sich keine Lymphozytenzahlen außerhalb des Normbereichs von 20 - 40 %. Drei dieser zehn Patienten hatten cutane Metastasen (Patient 10, 35, 44), fünf hatten Lymphknotenmetastasen (Patient 20, 30, 45, 47, 49) und zweimal hatte bereits eine Organmetastasierung stattgefunden.

Bei der Erstkontrolle war die Lymphozytenzahl in 23 Fällen erhöht (Tabelle 7, Seite 22). Lymphozytenanteile unter 20 % im Differential-Blutbild wurden nicht beobachtet. In 32 Fällen war im weiteren Krankheitsverlauf eine Lymphozytose zu verzeichnen, in 16 Verläufen war diese wiederholt nachweisbar. Lymphopenien traten während des Fortschreitens der Erkrankung achtmal auf, viermal im Wechsel mit Lymphozytosen (Patient 6, 12, 14, 42). Das Präfinalstadium schließlich war achtmal durch einen Lymphozytenabfall gekennzeichnet, sechsmal wurden Normalwerte und zweimal Lymphozytosen gefunden.

Auffällig scheint eine gewisse Häufigkeit von Lymphozytosen zu Beginn der Beobachtungen und ein relativ oft feststellbarer Lymphozytenabfall in der Endphase der Krankheitsverläufe (siehe auch Seite 17 und Seite 19).

Zu Tabelle 7

40 Melanompatienten mit Normabweichungen der Lymphozytenzahlen im Krankheitsverlauf.

Normbereich (n): 20 - 40 %

n : im Normbereich + : erhöht - : erniedrigt

0 : liegt nicht vor ++ bzw. -- : wiederholt bestätigt

Lymphozytenzahl

Pat.	Ausgangswert	Verlaufswerte	Präfinalwert
1	n	+	0
2	+	-	0
3	+	-	-
4	n	++	+
5	+	++	-
6	+	++ -	-
7	+	+	0
8	n	-	n
9	n	++	n
11	+	++	-
12	n	++ --	0
13	+	++	0
14	+	++ -	n
15	+	++	+
16	n	+	0
17	+	+	0
18	+	n	0
19	+	+	0
21	+	+	0
22	n	++	0
23	+	+	-
24	+	++	0
25	+	++	-
26	n	++	-
27	n	n	-
28	+	++	0
29	n	+	0
32	+	n	0
33	n	++	0
34	+	+	0
36	+	+	0
37	+	+	0
38	n	+	0
40	n	++	n
41	n	++	0
42	n	+-	0
43	n	--	0
46	+	+	0
48	+	n	0
50	+	+	n

Eosinophile Granulozyten

Bei sieben Patienten fanden sich während des Krankheitsverlaufes auch Eosinophilien. In drei Fällen konnten diese durch weitere Kontrollen bestätigt werden. Einmal wurde eine Askariasis als Ursache eruiert.

Übrige Blutzellen

Linksverschiebung, Monozytose und Basophilie wurden nur ganz vereinzelt beobachtet.

e. Serumeisenspiegel

Bei 31 der 50 Patienten fanden sich keine pathologischen Eisenwerte, zwölf davon hatten am Ende der Dokumentation bereits Organmetastasen, bei sechzehn Patienten war eine Lymphknoten- und bei drei Patienten eine cutane Metastasierung festgestellt worden.

Wie Tabelle 8 zeigt, war der Serumeisenspiegel zunächst nur dreimal erniedrigt (Patient 11, 21 und 31), eine regionäre Lymphknotenmetastasierung hatte sich zweimal entwickelt, im dritten Fall war der Patient mit ausgedehnter Organmetastasierung betroffen (Patient 31). Die pathologischen Werte traten nur in einem Fall wiederholt auf (Patient 21), das andere mal (Patient 11) ergaben weitere Kontrollen im Normbereich liegende Befunde, allerdings standen in beiden Fällen präfinale Laborwerte nicht zur Verfügung. Sechsmal fand sich im weiteren Verlauf eine einmalig aufgetretene Serumeisenspiegelerniedrigung (Patient 7, 15, 35, 39, 41 und 42) und in fünf Fällen fanden sich wiederholt niedrige Eisenwerte (Patient 2, 6, 21, 37 und 50).

Unter den bis zum Tode erfaßten klinischen Verläufen waren präfinal neunmal erniedrigte Serumeisenspiegel feststellbar. Insgesamt siebenmal wurden auch in dieser Phase der Erkrankung Normalwerte gemessen (Patient 3, 4, 14, 15, 25, 38 und 40).

Tabelle 8 - Serumeisenspiegel (gamma %)

Serumeisenspiegel von 19 Melanompatienten bei denen während des Krankheitsverlaufs erniedrigte Werte gefunden wurden.

Normbereich (n): 58 - 190 gamma % (männlich)

53 - 198 gamma % (weiblich)

n : im Normbereich - : erniedrigt 0 : liegt nicht vor

-- : wiederholt festgestellt

Pat.	Ausgangswert	Verlaufswerte	Präfinalwert
2	n	--	0
5	n	n	-
6	n	--	-
7	n	-	0
8	n	n	-
9	n	n	-
11	-	n	0
15	n	-	n
21	-	--	0
23	n	n	-
26	n	n	-
27	n	n	-
31	-	0	-
35	n	-	0
37	n	--	0
39	n	-	0
41	n	-	0
42	n	-	0
50	n	--	-

f. Serumkupferspiegel

Von 50 Patienten wiesen insgesamt 27 mindestens einmal einen erhöhten Serumkupferspiegel auf. Bei 23 Patienten lagen die Kontrollen alle im Normbereich, obwohl in fünf Fällen bereits eine Organmetastasierung stattgefunden hatte, vierzehnmal fanden sich Lymphknoten- und viermal Hautmetastasen.

Der erste Laborwert war bereits bei neun Patienten pathologisch erhöht (Tabelle 9, Seite 26), darunter in zwei Fällen ohne nachgewiesene Metastasen (Patient 6 und 26). Bei allen anderen bestanden zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung regionäre und einmal schon Organmetastasen (Patient 31). In einem Fall konnte der zunächst erhobene pathologische Wert durch weitere Kontrollen nicht bestätigt werden (Patient 21), alle übrigen Fälle waren durch wiederholt nachgewiesene erhöhte Serumkupferspiegel gekennzeichnet.

In acht Fällen fanden sich während des Fortschreitens der Erkrankung einmalige Serumkupferspiegelerhöhungen, die bei Kontrollen jedoch nicht bestätigt werden konnten (Patient 11, 28, 32, 33, 39, 40, 41 und 43). In vier weiteren Verläufen traten wiederholt erhöhte Werte auf (Patient 2, 5, 34 und 37) und präfinal waren bei fast allen auch in diesem Stadium erfaßten Verläufen deutlich erhöhte Kupferspiegel belegt. Normalwerte bei bereits fortgeschrittener Erkrankung konnten dagegen nur in drei Fällen gefunden werden (Patient 40, sowie die Patienten 3 und 4, bei denen nie erhöhte Kupferspiegel aufgetreten waren).

Es ist festzustellen, daß die Serumkupferwerte schon in früheren Phasen der Erkrankung relativ häufig erhöht waren und besonders bemerkenswert scheint der im Finalstadium nahezu regelmäßige pathologische Anstieg.

Tabelle 9 - Serumkupferspiegel (gamma %)

Serumkupferspiegel von 27 Melanompatienten bei denen im Krankheitsverlauf erhöhte Werte festgestellt wurden.

Normbereich (n): 69 - 144 gamma % (männlich)

72 - 163 gamma % (weiblich)

n : im Normbereich + : erhöht

0 : liegt nicht vor ++ : wiederholt bestätigt

Pat.	Ausgangswert	Verlaufswerte	Präfinalwert
2	n	++	0
5	n	++	+
6	+	++	+
8	+	++	+
9	+	++	+
11	n	+	0
12	+	+	0
14	n	n	+
15	n	n	+
21	+	n	0
23	n	n	+
25	+	+	+
26	+	+	+
27	n	n	+
28	n	+	0
31	+	0	+
32	n	+	0
33	n	+	0
34	n	++	0
37	n	++	0
38	n	n	+
39	n	+	0
40	n	+	n
41	n	+	0
42	+	n	0
43	n	+	0
50	n	0	+

9. Blutsenkungsgeschwindigkeit

Bei 24 der 50 Patienten wurde niemals eine BSG-Beschleunigung gefunden. Von diesen 24 Patienten entwickelten drei cutane Metastasen (Patient 10, 19, 44), dreizehn Lymphknotenmetastasen (Patient 1, 7, 13, 17, 18, 20, 29, 33, 45, 46, 47, 48 und 49) und acht Organmetastasen (Patient 4, 5, 12, 24, 25, 34, 36 und 41). Präfinale Messungen lagen dreimal vor (Patient 4, 5 und 25).

Der Ausgangswert war bei acht Patienten erhöht (Tabelle 10, Seite 28), darunter in zwei Fällen exzessiv mit einem Einstundenwert über 50 mm n.W. (Patient 6 und 31). Bei Patient 6 war zu diesem Zeitpunkt noch keine Metastasierung feststellbar, Patient 31 hatte bereits ausgedehnte Organmetastasen. Von den übrigen sechs Patienten hatten lediglich zwei zum Zeitpunkt der ersten Kontrolle noch keine Metastasen (Patient 15 und 28). Nur in einem Fall konnte der erhobene pathologische Wert bei weiteren Verlaufskontrollen nicht bestätigt werden und war erst präfinal wieder vorhanden (Patient 15). Die übrigen sieben Patienten hatten auch bei späteren Kontrollen eine beschleunigte BSG. Während des Fortschreitens der Erkrankung trat bei zwölf weiteren Patienten erstmals eine Senkungsbeschleunigung auf, die in acht Fällen auch durch weitere Kontrollen bestätigt wurde (Patient 2, 9, 27, 37, 38, 40, 42 und 43). Siebenmal fanden sich während der Verlaufskontrolle stark beschleunigte BSG-Werte (Patient 2, 6, 8, 9, 22, 38 und 39) und im Präfinalstadium schließlich war bei 14 in dieser Phase der Erkrankung erfaßten Patienten eine meist stark beschleunigte BSG zu finden und nur bei drei Patienten lagen die Präfinalwerte im Normbereich (Patient 4, 5, 25).

Mit einiger Regelmäßigkeit waren stark beschleunigte BSG-Werte somit fast ausschließlich im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zu verzeichnen.

Tabelle 10 - Blutsenkungsgeschwindigkeit

BSG-Bestimmungen bei 26 Melanompatienten mit Normabweichungen im Krankheitsverlauf.

Normbereich (n): männlich bis 50 Jahre bis 15 mmn.W. 1 Std.
 männlich über 50 Jahre bis 20 mmn.W. 1 Std.
 weiblich bis 50 Jahre bis 25 mmn.W. 1 Std.
 weiblich über 50 Jahre bis 30 mmn.W. 1 Std.

n : im Normbereich + : beschleunigt

++ : wiederholt bestätigt +(!):stark beschleunigt
 (1 Stunde über 50 mmn.W.)

Pat.	Ausgangswert	Verlaufswerte	Präfinalwert
2	n	+ +(!)	0
3	n	n	+
6	+(!)	+ +(!)	+
8	+	+ +(!)	+(!)
9	n	+ +(!)	+(!)
11	n	+	+
14	n	n	+(!)
15	+	n	+
16	n	n	+(!)
21	+	+	0
22	n	+(!)	0
23	n	n	+(!)
26	n	n	+(!)
27	n	+ +	+(!)
28	+	+ +	0
30	+	+ +	0
31	+(!)	0	+(!)
32	n	+	0
35	n	+	0
37	n	+ +	0
38	n	+ +(!)	0
39	+	+ +(!)	0
40	n	+ +	+(!)
42	n	+ +	0
43	n	+ +	0
50	n	n	+(!)

B. Mykosis fungoides (MF)

1. Anamnestische Daten

a) Alters- und Geschlechtsverteilung

Dreiundzwanzig der insgesamt 33 MF-Patienten waren männlichen und zehn weiblichen Geschlechts (Tabelle 11, Patient 1 - 23 männlich, Patient 24 - 33 weiblich). In unserem Patientengut ergibt sich also ein Überwiegen des männlichen Geschlechts, eine Beobachtung, die im Einklang mit den meisten im Schrifttum niedergelegten Beobachtungen (STOWERS, HERXHEIMER und MARTIN, HEITE und SOCHA, PELLISIER und WOLTERS) steht.

Die Altersverteilung ist in Abb. 2 dargestellt. Es findet sich eine gewisse Häufigkeit zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr, bei sonst gleicher Verteilung zwischen 30 und 50 sowie zwischen 60 und 70 Jahren. Auch nach PALTAUF liegt der Erkrankungsgipfel zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. SEQUEIRA, HEITE und SOCHA sprechen von einem gleichmäßigen Befall aller Altersklassen des Erwachsenenalters mit Abfall im beginnenden Senium. HERXHEIMER fand, daß 73 % der Erkrankten über 50 Jahre alt, 17 % 30 bis 50 Jahre und 10 % jünger als 30 Jahre waren.

b) Stadien der Erkrankung

Zu Beginn der klinischen Beobachtung befanden sich 14 Patienten noch im I. Stadium, 14 weitere Patienten wurden bereits im Infiltrationsstadium und vier erst im Tumorstadium erfaßt (Tabelle 11, Seite 31). Insgesamt 21 Verläufe konnten bis zum III. Stadium verfolgt werden. Bis zum Tode waren 17 Krankheitsverläufe kontrolliert worden; praefinale Labordaten lagen in 16 Fällen vor.

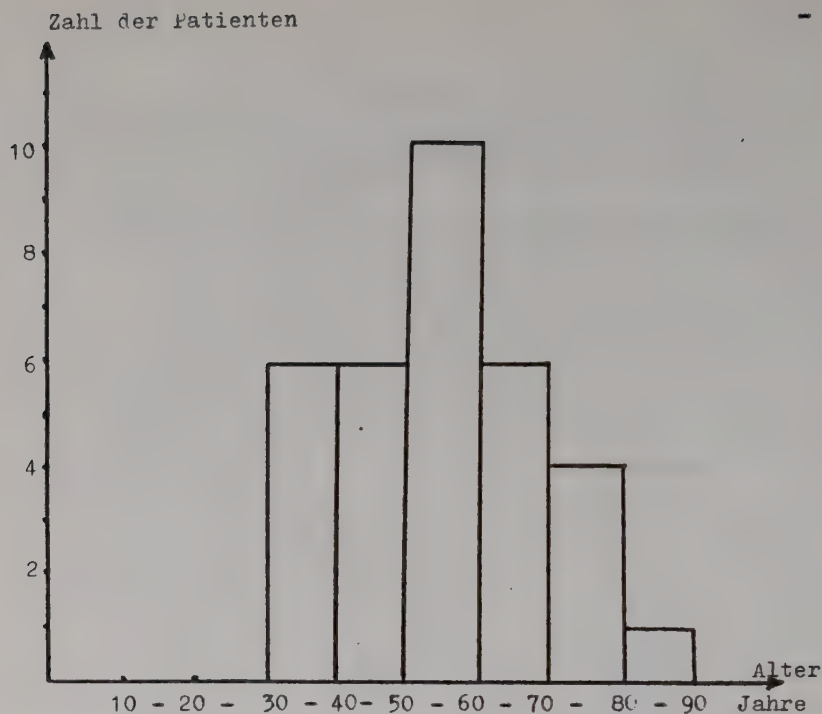


Abb. 2: Altersverteilung der 33 MF-Patienten

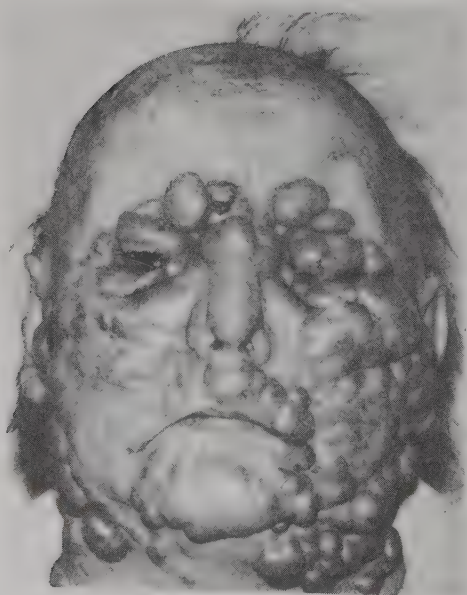


Abb. 3:

Mykosis fungoides

Tabelle 11

Übersichtstabelle der 33 Mykosis fungoides - Patienten.

Patient 1 - 23 männlich, Patient 24 - 33 weiblich

Patient	Alter	Ausgangsstadium	Stadium bei Kontrollende
1	53	I	II
2	36	I	I
3	30	I	II
4	63	II	III
5	69	II	III
6	57	III	III
7	37	I	I
8	69	I	II
9	69	I	II
10	44	I	III
11	62	III	III
12	61	I	I
13	56	I	I
14	59	I	III
15	40	II	II
16	57	II	III
17	49	II	III
18	38	II	II
19	74	II	III
20	59	I	III
21	88	II	II
22	71	II	II
23	43	II	III
24	77	II	III
25	52	I	III
26	56	I	III
27	56	II	III
28	43	II	III
29	30	III	III
30	33	II	III
31	42	III	III
32	53	III	III
33	76	I	III

2. Laboratoriumsbefunde

a) Hämoglobinwerte

Bei keinem der 14 in Stadium I der Mykosis fungoides erfaßten Patienten fand sich eine pathologische Hämoglobin-erniedrigung.

Vierzehn der insgesamt 33 Patienten hatten keine pathologischen Hämoglobin-Werte. Vier dieser 14 Patienten waren nur in Stadium I kontrolliert worden (Patient 2, 7, 12 und 13). Bei sechs Patienten waren Kontrollen bis zum Stadium II erfolgt (Patient 3, 9, 15, 18, 21 und 22). Bis zum III. Stadium schließlich waren vier Patienten kontrolliert worden (Patient 5, 19, 20 und 24). Bei Patient 20 war der präfinal erhobene Hämoglobin-Wert ebenfalls im Normbereich.

Sechs von 24 im Infiltrationsstadium erfaßten Patienten (Tabelle 12, Seite 33) wiesen eine Hämoglobin-Erniedrigung auf (Patient 1, 8, 14, 17, 23 und 30). Patient 14 und 23 hatten bei Kontrolle im Infiltrationsstadium und auch später im Tumorstadium normale Hämoglobin-Werte, erst der Präfinalwert war bei Patient 14 wieder pathologisch erniedrigt. Bei Patient 23 lag keine präfinale Messung vor. Die übrigen vier Krankheitsverläufe waren durch bei Kontrolle bestätigte Hämoglobin-Erniedrigung gekennzeichnet, allerdings lagen zweimal (Patient 1 und 8) keine Hämoglobin-Werte aus dem Tumorstadium vor. Nur ein Patient (17) hatte sowohl im Infiltrationsstadium als auch später im Tumorstadium nur erniedrigte Hämoglobin-Werte aufzuweisen. Im Präfinalstadium schließlich fand sich bei 15 von 16 Patienten eine Hämoglobin-Erniedrigung.

Waren bei den Patienten mit Mykosis fungoides bereits in früheren Krankheitsstadien mit einer gewissen Häufigkeit Hämoglobin-Erniedrigungen feststellbar, so zeigten sich im Finalstadium mit einer Ausnahme regelmäßig pathologische Werte.

Tabelle 12

Hämoglobin-Werte von 19 M.F.-Patienten mit pathologischen Abweichungen im II. oder III. Stadium der Mykosis fungoides.

Normbereich (n): 13,6 - 17,2 g% (männlich)

12,0 - 15,2 g% (weiblich)

n : im Normbereich + : erhöht - : erniedrigt

0 : liegt nicht vor

Pat.	Stadium II	Kontrolle	Stadium III	Präfinal- wert	Zusätzl.Faktoren mit Einfluß
1	-	-	0	0	
4	n	n	n	-	Lungenmetastasen
6	0	0	+	-	Emphysem
8	-	-	0	0	
10	n	n	n	-	
11	0	0	-	-	
14	-	n	n	-	Bluttransfusion
16	n	n	n	0	
17	-	-	-	-	
23	-	n	n	0	
25	n	0	n	-	
26	n	0	n	-	
27	n	0	n	-	Collum-Ca, Ulcus(Cortison)
28	n	0	n	-	
29	0	0	n	-	
30	-	-	n	-	Bluttransfusion
31	0	0	n	-	Bluttransfusion
32	0	0	n	-	Bluttransfusion
33	n	0	n	-	Bluttransfusion

b) Erythrozytenzahl

Bei drei Patienten war in Stadium I der M.F. eine Erythrozytenzahlerniedrigung festgestellt worden (Patient 7, 8 und 13 der Übersichtstabelle). Patient 8 hatte bei späteren Kontrollen im Stadium II wieder Normalwerte. Bei den beiden anderen Patienten waren keine Laborkontrollen in späteren Krankheitsstadien erfolgt. Elf weitere im Stadium I erfaßte Patienten hatten hingegen keine pathologischen Erythrozytenzahlen zu verzeichnen.

Insgesamt 12 der 33 Patienten hatten während des gesamten Krankheitsverlaufs keine pathologischen Erythrozytenzahlen aufzuweisen. Zwei dieser 12 Patienten waren nur im I. Krankheitsstadium erfaßt (Patient 2 und 12), 6 Patienten waren bis zum Stadium II (Patient 1, 3, 9, 18, 21 und 22) und vier weitere Patienten bis zum Stadium III (Patient 5, 19, 23 und 24) kontrolliert worden.

Außer den erwähnten drei Patienten mit Erythrozytenzahlerniedrigung im I. Stadium wiesen insgesamt 18 mindestens einmal einen pathologischen Wert auf (Tabelle 13).

Fünf von 24 im Infiltrationsstadium der M.F. erfaßten Patienten hatten zunächst erniedrigte Erythrozytenzahlen, die jedoch nur in einem Falle (Patient 15) durch Kontrolle bestätigt wurden. Von 21 bis zum Tumorstadium verfolgten Krankheitsverläufen wiesen nur fünf zu Beginn des III. Stadiums niedrige Erythrozytenzahlen auf (Patient 4, 11, 17, 29 und 31); präfinal allerdings fanden sich bei 12 von 16 Patienten erniedrigte Erythrozytenzahlen. Bei drei Patienten (Patient 14, 30 und 31) waren die präfinal erhobenen Normalwerte auf zuvor erfolgte Bluttransfusionen zurückzuführen und nur bei einem Patienten (Patient 20) fand sich kurz vor dem Ableben eine normale Erythrozytenzahl.

Mit Ausnahme eines Falles (Patient 20) war die Erythrozytenzahl proportional der Hämoglobin-Erniedrigung vermindert, so daß auch unter Berücksichtigung der HbE-Werte normochrome Anämien resultierten.

Tabelle 13

Erythrozytenzahlen von 18 M.F.-Patienten mit erniedrigten Werten.

Normbereich (n): 4,3 - 5,8 x 10⁶/ml (männlich)

3,8 - 5,2 x 10⁶/ml (weiblich)

n : im Normbereich - : erniedrigt 0 : liegt nicht vor

(n) : im Normbereich nach Bluttransfusion

Pat.	Stadium II	Kontrolle	Stadium III	Präfinal- wert	Zusätzl. Faktoren mit Einfluß
4	n	0	-	-	Lungenmetastasen
6	0	0	n	-	
10	n	n	n	-	
11	0	0	-	-	
14	-	0	n	(n)	Bluttransfusion
15	-	-	0	0	
16	n	n	n	0	
17	-	0	-	-	
20	-	0	n	n	
25	n	n	n	-	
26	n	n	n	-	
27	n	0	n	-	Collum-Ca.
28	n	0	n	-	
29	0	0	-	-	Bluttransfusion
30	-	n	n	(n)	Bluttransfusion
31	0	0	-	(n)	Bluttransfusion
32	0	0	n	-	Bluttransfusion
33	n	n	n	-	Bluttransfusion

c) Leukozytenzahl

Vierzehn der insgesamt 33 Patienten hatten nie pathologische Leukozytenzahlen. Bei diesen 14 Patienten waren dreimal Kontrollen lediglich im I. Krankheitsstadium durchgeführt worden (Patient 2, 7 und 13). Fünfmal erfolgten Kontrollen bis zum II. Stadium (Patient 3, 15, 18, 21 und 22) und sechs Patienten wurden bis zum III. Stadium kontrolliert (Patient 11, 14, 16, 19, 23 und 26). Präfinalkontrollen waren in drei Fällen erhoben worden (Patient 11, 14 und 26).

Zwei Patienten hatten im Stadium I der M.F. eine Leukozytose (Patient 10 und 12 der Übersichtstabelle). Spätere Leukozytenkontrollen im Stadium I und II waren bei Patient 10 normal und erst im Stadium III war wieder eine Leukozytose zu verzeichnen, die final jedoch in eine Leukopenie übergang (siehe Tabelle 14). Bei Patient 12 waren keine weiteren Kontrollen in späteren Stadien der Erkrankung erfolgt. Die Erhöhung der Leukozytenzahl war hier möglicherweise auf eine chronische Bronchitis und Bronchiektasen zurückzuführen.

Wie Tabelle 14, Seite 38 zeigt, fand sich im Infiltrationsstadium zunächst fünfmal eine Leukozytose, die nur bei zwei Patienten durch Kontrolle bestätigt werden konnte, ohne daß sich zusätzliche, möglicherweise ursächliche Faktoren eruieren ließen (Patient 1 und 24). Patient 24 hatte sogar leukämoide Werte bis zu 29 000. Bei zwei weiteren Patienten im Stadium II der M.F. mit zunächst normaler Leukozytenzahl war bei Kontrolle eine Leukozytose festgestellt worden (Patient 5 und 8), jedoch konnten in beiden Fällen zusätzliche Faktoren als Ursache ermittelt werden: Patient 5 hatte einen Abszeß und Patient 8 eine Thrombophlebitis.

Siebzehn Patienten hingegen hatten im Infiltrationsstadium keine pathologischen Leukozytenzahlen. Zu Beginn des Tumorstadiums zeigte sich bei sechs der 21 Patienten eine Leukozytose (Patient 10, 20, 27, 30, 31 und 32), fünfzehnmal dagegen wurden auch in diesem Krankheitsstadium Normalwerte gefunden.

Das Praefinalstadium schließlich war siebenmal durch eine Leukozytose (Patient 4, 6, 20, 25, 27, 30 und 31), viermal durch eine Leukopenie (Patient 10, 28, 29 und 33) und fünfmal durch normale Leukozytenzahlen (Patient 17 und 32, sowie die nicht in der Tabelle 14 aufgeführten Patienten 11, 14, 26) gekennzeichnet.

Regelmäßige Abweichungen der Leukozytenzahlen sind der Tabelle 14 nicht zu entnehmen, zumal häufig die Beurteilung erschwerende zusätzliche Einflüsse wie z.B. Infekte und - praefinal - cytostatische Behandlungen zu berücksichtigen sind.

Die gefundenen pathologischen Abweichungen der Leukozytenzahlen waren in den meisten Fällen als mäßiggradig zu bezeichnen. Exzessive Erhöhungen, darunter in einem Fall (Patient 27) bis über 100 000 Zellen/mm³, konnten außer in dem bereits erwähnten Fall (Patient 24) noch in vier weiteren Krankheitsverläufen beobachtet werden (Patient 1, 20, 27 und 30).

Tabelle 14

Leukozytenzahlen von 18 M.F.-Patienten mit Normabweichungen
im Krankheitsverlauf.

Normbereich (n): 3900 - 9500/ml (männlich)

4000 - 10000/ml (weiblich)

n : im Normbereich + : erhöht - : erniedrigt

0 : liegt nicht vor

Pat.	Stadium II	Kontrolle	Stadium III	Präfinal- wert	Zusätzl.Faktoren mit Einfluß
1	+	+	0	0	
4	n	n	n	+	
5	n	+	n	0	Abszeß
6	0	0	n	+	Chronische Bronchitis
8	n	+	0	0	Phlebitis
9	+	n	0	0	Spinaliom
10	n	n	+	-	
17	+	n	n	n	
20	+	n	+	+	Entzündl. Tumor- infiltration, Pneumonie, Endo- carditis
24	+	+	n	0	
25	n	n	n	+	
27	n	n	+	+	
28	n	0	n	-	Cytostatica
29	0	0	n	-	
30	n	0	+	+	Phlegmone, Pneu- monie
31	0	0	+	+	
32	0	0	+	n	
33	n	-	n	-	Cytostatica

d) Differentialblutbild

Neutrophile segmentkernige Granulozyten

Sechzehn Patienten hatten keine Granulozytenzahlen außerhalb des Normbereichs. Bei diesen 16 Patienten waren dreimal Kontrollen lediglich im I. Stadium der M.F. erfolgt (Patient 2, 12, 13). Sieben Patienten waren bis zum Infiltrationsstadium (Patient 1, 8, 9, 15, 18, 21, 22) und sechs Patienten bis zum Tumorstadium beobachtet worden (Patient 4, 11, 16, 28, 30, 31).

Eine Erniedrigung bzw. Erhöhung der Granulozytenzahl im Stadium I der M.F. wurde jeweils lediglich einmal beobachtet (Patient 7 und 14 der Übersichtstabelle). Bei Patient 7 mit Neutropenie waren keine Kontrollen in späteren Krankheitsstadien erfolgt. Patient 14 mit einer Granulozytose wies später wieder normale Granulozytenzahlen auf; erst im Tumorstadium wurde noch einmal eine Neutrophilie gefunden. Zwölf Patienten hatten im prämykotischen Stadium der M.F. nur Normalwerte.

Im Infiltrationsstadium fanden sich zunächst viermal erhöhte (Patient 17, 19, 25, 33) und ebenso häufig verminderte Granulozytenzahlen (Patient 5, 20, 24, 26, Tabelle 15, Seite 40). Normalwerte wurden bei sechzehn Patienten festgestellt. In keinem Falle wurden die pathologischen Werte durch Kontrolle bestätigt.

Zu Beginn des Tumorstadiums war in acht Verläufen zunächst eine Granulozytose festzustellen (Patient 6, 14, 17, 20, 25, 29, 32, 33). Neutropenien wurden nicht gefunden. Dreizehn Patienten hatten Normalwerte. Kurz vor dem Ableben der Erkrankten zeigte sich sechsmal eine Neutrophilie (Patient 17, 20, 25, 26, 29, 32), zweimal eine Neutropenie (Patient 10 und 27) und achtmal wurden Normalwerte festgestellt (Patient 6, 14, 33 sowie die nicht in der Tabelle Nr. 15 aufgeführten Patienten 4, 11, 28, 30, 31, bei denen nie pathologische Granulozytenzahlen aufgetreten waren). Regelmäßige Abweichungen der prozentualen Granulozytenanteile weisen die Differentialblutbilder somit, wie der Tabelle 14 zu entnehmen ist, nicht auf.

Tabelle 15

Segmentkernige neutrophile Granulozyten bei 16 M.F.-Patienten mit Normabweichungen im II. oder III. Stadium.

Normbereich (n): 50 - 65 %

n : im Normbereich + : erhöht - : erniedrigt

0 : liegt nicht vor.

Pat.	Stadium II	Kontrolle	Stadium III	Präfinalwert
3	n	+	0	0
5	-	n	n	0
6	0	0	+	n
10	n	n	n	-
14	n	n	+	n
17	+	n	+	+
19	+	n	n	0
20	-	0	+	+
23	n	+	n	0
24	-	n	n	0
25	+	0	+	+
26	-	n	n	+
27	n	0	n	-
29	0	0	+	+
32	0	0	+	+
33	+	0	+	n

Lymphozyten

Sechzehn der 33 Patienten zeigten immer normale Lymphozytenzahlen. Zweimal (Patient 2 und 12) waren Laborkontrollen lediglich im praemykotischen Stadium der Erkrankung erfolgt, sechs Patienten waren bis zum Infiltrationsstadium (Patient 1, 8, 15, 18, 21, 22) und acht Patienten bis zum Tumorstadium beobachtet worden (Patient 5, 6, 11, 16, 19, 23, 33).

Im Stadium I wurde bei drei von vierzehn Patienten eine Lymphozytose gefunden (Patient 7, 9, 13), die jedoch in keinem Fall durch spätere Kontrollen bestätigt werden konnte.

Vier von 24 im Infiltrationsstadium der M.F. erfaßten Patienten (Tabelle 16, Seite 42) hatten zunächst eine erhöhte Lymphozytenzahl (Patient 4, 20, 24, 26), Lymphozytopenien wurden in diesem Erkrankungsstadium dreimal beobachtet (Patient 3, 17, 30).

Von den 21 bis zum Tumorstadium beobachteten Patienten hatten fünf Lymphozytenzahlen unter 20 % (Patient 14, 20, 27, 29, 30), fünfzehn hatten Normalwerte und nur ein Patient (24) hatte zu Beginn des III. Stadiums eine Lymphozytose. Im Praefinalstadium schließlich war die Lymphozytenzahl siebenmal erniedrigt, einmal erhöht (Patient 10) und achtmal normal (Patient 6, 11, 14, 17, 26, 28, 29, 33).

Sofern hinsichtlich der Lymphozytenzahlen überhaupt Abweichungen von der Norm auftraten, stellten sich diese überwiegend im Sinne einer Lymphopenie dar. Lymphozytosen dagegen fanden sich im fortgeschrittenen Krankheitsstadium nur zweimal (Patient 10 und 24).

Tabelle 16

M.F. - Differentialblutbild - Lymphozyten

Lymphozyten bei 14 M.F.-Patienten mit Normabweichungen im II. oder III. Stadium.

Normbereich (n): 20 - 40 %

n : innerhalb des Normbereichs + : erhöht - : erniedrigt

0 : liegt nicht vor

Pat.	Stadium II	Kontrolle	Stadium III	Praefinalwert
3	n	-	0	0
4	+	n	n	-
10	n	n	n	+
14	n	n	-	n
17	-	n	n	n
20	+	0	-	-
24	+	n	+	0
25	n	0	n	-
26	+	n	n	n
27	n	0	-	-
29	0	0	-	n
30	n	-	-	-
31	0	0	n	-
32	0	0	n	-

Eosinophile Granulozyten

Bei siebzehn der 33 Patienten fand sich mindestens einmal im Krankheitsverlauf eine Eosinophilie. Fünfmal war diese bereits im prämykotischen Stadium festgestellt worden (Patient 1, 7, 8, 12, 26), allerdings muß einschränkend gesagt werden, daß in drei Fällen (Patient 7, 8, 12) keine weiteren Verlaufskontrollen erfolgt waren, und daß bei den beiden anderen Patienten (Patient 1 und 26) später erhobene Differentialblutbilder keine pathologisch vermehrten Eosinophilenzahlen mehr aufwiesen.

Im Infiltrationsstadium hatten wie aus Tabelle 17 zu entnehmen ist, fünf Patienten eine Eosinophilie (Patient 4, 5, 17, 18, 23), die in drei Fällen (Patient 4, 5, 18) auch durch spätere Kontrollen im II. und III. Stadium der Erkrankung bestätigt wurde. Neunzehnmal war die Eosinophilenzahl nicht erhöht. Im Tumorstadium hatten neun der 21 beobachteten Patienten Eosinophilien (Patient 4, 5, 11, 16, 27, 28, 29, 30, 31), die bei fünf Patienten auch im Präfinalstadium vorhanden waren (Patient 4, 11, 27, 30, 31). Elfmal wurden kurz vor dem Ableben der Erkrankten normale Eosinophilenzahlen festgestellt. Bei zwei Patienten fanden sich im Tumorstadium exzessiv hohe Eosinophilenzahlen: Patient 31 über 30 %, Patient 27 sogar über 50 %.

Zu Tabelle 17

Eosinophile Granulozyten bei 12 M.F.-Patienten mit erhöhten Werten im II. oder III. Stadium.

Normbereich (n): bis 5 %

n : normal + : erhöht +(!) : sehr stark erhöht (über 30 %)

0 : liegt nicht vor

Tabelle 17M.F. - Differentialblutbild - Eosinophile Granulozyten

Pat.	Stadium II	Kontrolle	Stadium III	Präfinalwert
4	n	+	+	+
5	+	+	+	0
11	0	0	+	+
16	n	n	+	0
17	n	+	n	n
18	+	+	0	0
23	+	n	n	0
27	n	0	+(!)	+(!)
28	n	0	+	n
29	0	0	+	n
30	n	n	+	+
31	0	0	+	+(!)

Relativ oft wurden also Eosinophilien im Differential-Blutbild nachgewiesen. Am häufigsten traten solche im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf auf.

Monozyten

Monozytosen fanden sich dreimal (Patient 7, 10, 30). Bei Patient 10 handelte es sich um das präfinal erhobene Differential-Blutbild, bei Patient 7 noch um ein solches aus dem praemykotischen Stadium und bei Patient 30 um das erste im Tumorstadium erhobene Blutbild. Praefinal hatte Patient 30 wieder normale Monozytenanteile.

Stabkernige und jugendliche Granulozyten

Eine Linksverschiebung wurde insgesamt sechsmal beobachtet (Patient 14, 17, 20, 22, 30, 32). Es handelte sich ausschließlich um Blutbilder des Tumorstadiums.

e) B S G

Sechzehn der insgesamt 33 Patienten hatten keine BSG-Beschleunigung. Bei drei dieser 16 Patienten waren Kontrollen lediglich im I. Krankheitsstadium erfolgt (Patient 2, 7, 13 der Übersichtstabelle, Seite 31), neun waren bis zum II. Stadium (Patient 1, 3, 8, 9, 15, 18, 21, 22, 23) und vier bis zum III. Stadium der M.F. kontrolliert worden (Patient 5, 16, 19, 24).

Im praemykotischen Stadium war lediglich zweimal eine BSG-Beschleunigung festgestellt worden (Patient 12 und 14). Elfmal fanden sich Normalwerte. Patient 12 wurde nicht weiter kontrolliert. Patient 14 hatte bei späteren Kontrollen während des Fortschreitens der Erkrankung nur normale BSG-Werte und erst präfinal fand sich wieder eine Senkungsbeschleunigung.

Insgesamt 16 Patienten hatten im II. oder III. Stadium mindestens einmal eine BSG-Beschleunigung (Tabelle 18). Im Infiltrationsstadium wurde eine solche zunächst sechsmal registriert (Patient 4, 10, 20, 25, 30, 33) und bei Kontrolle zeigten sich in zwei weiteren Krankheitsverläufen erhöhte Werte (Patient 17 und 26). Sechzehn Patienten hatten auch in diesem Krankheitsstadium nur Normalwerte. Zu Beginn des Tumorstadiums wiesen 11 von 21 erfaßten Patienten eine Senkungsbeschleunigung auf und der Präfinalwert schließlich war dreizehnmal meist sogar durch eine stark beschleunigte BSG gekennzeichnet (Patient 4, 6, 11, 14, 17, 20, 25, 26, 28, 29, 31, 32, 33), zweimal fanden sich Normalwerte (Patient 6 und 27) und einmal (Patient 30) lag keine präfinale Messung vor.

Deutliche bis ausgeprägte Senkungsbeschleunigungen wurden nahezu regelmäßig also im fortgeschrittenen Krankheitsstadium gefunden und traten zu früheren Zeiträumen des Verlaufs eher selten auf.

Tabelle 18

BSG-Bestimmungen bei 16 M.F.-Patienten mit Normabweichungen
im II. oder III. Stadium.

Normbereich (n): männlich bis 50 J. 1. Stunde bis 15 mmn.W.
Über 50 J. 1. Stunde bis 20 mmn.W.
weiblich bis 50 J. 1. Stunde bis 25 mmn.W.
Über 50 J. 1. Stunde bis 30 mmn.W.

+ : erhöht n : normal 0 : nicht erhoben

+(!) : stark erhöht (1. Stunde über 50 mmn.W.)

Pat.	Stadium II	Kontrolle	Stadium III	Präfinalwert	
4	+	+	+	+(!)	
6	0	0	n	+(!)	
10	+	n	+	n	
11	0	0	+	+	
14	n	n	n	+(!)	
17	n	+	+(!)	+	
20	+	0	n	+(!)	
25	+	n	+	+(!)	
26	n	+	n	+(!)	
27	n	0	+	n	
28	n	0	+	+	
29	0	0	n	+	Thrombose
30	+	+	+(!)	0	Phlegmone
31	0	0	+	+	Pneumonie
32	0	0	+	+(!)	
33	+	0	+	+	

C. Systematisierte Tumorkrankheiten (außer MF)

1.) Anamnestiche Daten.

Insgesamt 13 Krankheitsverläufe an systemisch bösartigen Geschwülsten der Haut. Erkrankter wurden überprüft. Es handelte sich um 7 Patienten mit Retikulosarkomen, 3 mit Retikulosarkomatosen und 3 mit Retikulosen.

9 der 13 Patienten standen im 7. und 8. Lebensjahrzehnt. 2 waren jünger als 60 Jahre.

7 Erkrankte waren weiblichen und 6 männlichen Geschlechts.

Zu Beginn der Beobachtungen bestand bei keinem der Patienten der Verdacht auf eine Innenorganbeteiligung. 5 Verläufe wurden bis zum Tode der Erkrankten verfolgt, von 4 Patienten lagen praefinale Messwerte vor (2 Pat. mit Retikulosarkomen und 2 mit Retikulosarkomatosen).

2.) Laboratoriumsbefunde:

Haemoglobin:

Bei keinem der 13 Patienten fand sich zu Beginn der Beobachtungen eine Hb-Erniedrigung. Eine solche trat nur bei einem Kranken im weiteren Verlauf auf und war auch praefinal vorhanden. Die Anaemie war mit Werten um 11 g% (weibl.) nicht sehr ausgeprägt. Bei diesem Patienten mit einem Retothelsarkom, das bereits in regionäre Lymphknoten abgesiedelt hatte, bestand außerdem der Verdacht auf Organmetastasierung. Ein anderer Patient mit praefinal erniedrigtem Hb litt an einer Retikulosarkomatose mit cerebraler und renaler Tumordinfiltration, weiterhin hatte er eine Divertikulosis Coli, die bei der Beurteilung der Hb-Erniedrigung zu berücksichtigen ist. Die beiden anderen bis zum Tode kontrollierten Patienten mit einem Retikulosarkom bzw. einer Retikulosarkomatose hatten praefinal Hb-Werte im Normbereich.

Erythrozytenzahl:

Wiederholt erniedrigte Erythrozytenzahlen fanden sich bei bereits erwähntem Patienten mit Verdacht auf Organmetastasen eines Retothelsarkoms. Die beiden Patienten mit praefinal erniedrigten Hb-Werten wiesen in diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium ebenfalls verminderte Erythrozytenzahlen auf, sodaß normochrome Anaemien resultierten. Die zwei anderen im Finalstadium erfaßten Patienten wiederum hatten normale Erythrozytenzahlen.

Leukozytenzahl:

Bei drei Patienten traten während des Krankheitsverlaufes Leukozytosen auf (2 Pat. ohne sichere Metastasierung, der dritte Pat. mit Lymphknoten-Metastasen eines Retikulosarkoms).

Einmal war ein superinfiziertes Strahlenulcus als Ursache der Leukozytose wahrscheinlich. Leukopenien wurden wiederholt zweimal gefunden und waren auch praefinal zu verzeichnen. In beiden Fällen war eine zytostatische Behandlung erfolgt.

Differentialblutbild

Neutrophile Granulozyten:

Viermal zeigte sich zunächst eine Neutrophilie und zweimal wurden Neutropenien festgestellt. Sechs Patienten hatten normale Granulozytenanteile. Im weiteren Krankheitsverlauf wurde bei 2 Patienten noch einmal eine Erhöhung der Granulozytenzahl gefunden, die beiden anderen Patienten hatten bei späteren Kontrollen wieder Normalwerte. Während des Fortschreitens der Erkrankung zeigte sich noch bei zwei weiteren Patienten eine Erhöhung der Granulozytenzahl und einmal eine Neutropenie.

Von den 4 im Finalstadium erfaßten Patienten mit Retikulosarkomen bzw. Retikulosarkomatosen hatte einer eine Neutrophilie, ein anderer eine Neutropenie, die restlichen normale Granulozytenzahlen.

Lymphozyten:

Die Ausgangswerte zeigten zweimal eine Lymphozytose und ebensohäufig eine Lymphopenie. Je einmal ließ sich der Befund durch Kontrolle bestätigen. Im Praefinalstadium hatten 2 Patienten Lymphopenien, die beiden anderen erfaßten Patienten hatten normale Lymphozytenanteile.

Eosinophile Granulozyten:

Insgesamt bei 3 Patienten mit Retikulosarkomen war während des Krankheitsverlaufs eine Eosinophilie aufgetreten, die sich jedoch in keinem Fall bei Kontrolle bestätigen ließ.

Übrige Blutzellen:

Ein Patient hatte einmal eine Monozytose, die Kontrolle des Differential-Blutbildes war jedoch wieder normal. Einmal fand sich eine Linksverschiebung, wobei es sich um das praefinal erhobene Blutbild handelte.

BSG:

Zu Beginn der Beobachtungen war bei 3 der 13 Patienten eine BSG-Beschleunigung festzustellen. In 6 Fällen war auch während des gesamten weiteren Verlaufs kein pathol. Wert zu erheben. Von 3 Patienten lag eine praefinale BSG-Bestimmung vor, zweimal war diese beschleunigt.

D. Basaliome und Spinocelluläre Carcinome

1.) Anamnestische Daten

Alter und Geschlecht

Neun der zehn beobachteten Basaliom-Patienten waren älter als 60 Jahre; von den 10 Spinaliome-Patienten hatten 8 bereits das 60. Lebensjahr überschritten. Die Tatsache, daß diese beiden Erkrankungen typischerweise bevorzugt im höheren Alter anzutreffen sind, ist bekannt (z.B. KORTING 1978, STEIGLEDER, GREITHER, LUTZ).

Drei Basaliompatienten waren männlichen und 7 weiblichen Geschlechts; unter den 10 an Spinaliomen Erkrankten waren 6 Männer und 4 Frauen. Ein Hinweis, daß Männer häufiger an spinocellulärem Carcinom erkranken, findet sich z.B. bei GREITHER.

Tumorgröße und Lokalisation

Bei der Auswahl der Krankheitsfälle wurden nur solche mit Tumoren größerer Ausdehnung (Basaliome größer als 6 x 6 cm, Spinaliome größer als 4 x 4 cm) bzw. bei den Spinaliomen auch solche, die bereits metastasiert hatten, berücksichtigt.

Das größte Basaliom hatte eine Ausdehnung von etwa 11 x 16 cm, das größte Spinocelluläre Carcinom war 7 x 5 cm groß. Eine Lymphknoten-Metastasierung der Spinaliome war dreimal eingetreten; ein Krankheitsverlauf eines metastasierenden Spinocellulären Carcinoms wurde bis zum Tode des Patienten verfolgt.

Je siebenmal fand sich der Tumor am Kopf und dreimal am Rumpf bzw. an den Extremitäten. Die Tatsache, daß drei Basaliome am behaarten Kopf angetroffen wurden - Literaturangaben zufolge als relativ selten bezeichnet

(KORTING 1978 : ca. 2 %, GEISENHAINER : ca. 3,7 %) - mag mit der speziellen Auswahl nur sehr großer Tumoren zusammenhängen, da eine derartige Lokalisation vermutlich wegen des relativ späten Auftretens kosmetischer Probleme häufig erst im fortgeschrittenen Stadium des Tumorwachstums die Konsultation des Arztes veranlaßte.

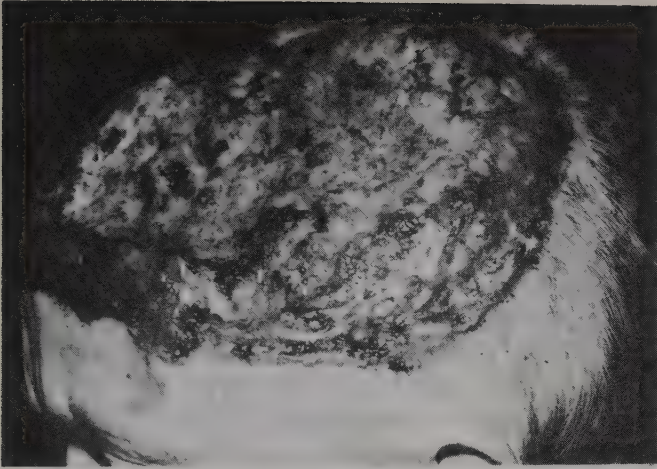


Abb. 4:

Basaliom (Ulcus terebrans)

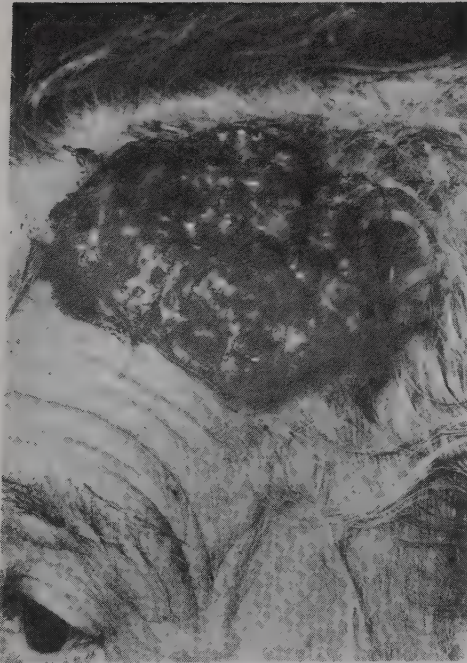


Abb. 5:

Spinozelluläres Carcinom

2.) Laboratoriumsbefunde

Basaliome

Bei den 10 Basaliompatienten fand sich zweimal eine Hämoglobin-Erniedrigung, einmal mit verminderter und einmal mit normaler Erythrozytenzahl.

Beide Male handelte es sich um ein großes Ulcus terebrans der Temporalregion mit massiver Knochendestruktion. Diese beiden Patienten hatten außerdem eine leichte Leukozytose mit einer mäßiggradigen Vermehrung der neutrophilen Granulozyten bei normalen Lymphozytenanteilen. Bei den übrigen acht Basaliompatienten waren keinerlei Veränderungen des roten und weißen Blutbildes festzustellen.

Die BSG war dreimal beschleunigt, davon waren zweimal die beiden bereits erwähnten Patienten mit Anämie betroffen.

Spinocelluläre Carcinome

Hämoglobin und Erythrozytenzahl

In zwei Fällen war eine Hämoglobin-Erniedrigung beobachtet worden, wobei beidemals die Erythrozytenzahl ebenfalls erniedrigt war. Der eine dieser Patienten hatte einen Tumor relativ geringer Ausdehnung (4 x 4 cm) ohne Anhalt für Metastasen. Bei dem anderen Patienten handelte es sich um eine Anämie, die erst final bei ausgedehnter Metastasierung festgestellt wurde. Die übrigen acht Patienten hatten nur normale Hämoglobin-Werte bzw. Erythrozytenzahlen.

Leukozyten und Differential-Blutbild

Einmal fand sich eine Leukozytose und einmal eine Leukopenie, in den übrigen acht Fällen waren die Leukozytenzahlen alle normal.

Im Differentialblutbild war dreimal eine Neutrophilie, in zwei Fällen mit entsprechender Lymphopenie, einmal eine Neutropenie und einmal eine Lymphozytose zu verzeichnen. Zwei Patienten hatten eine Eosinophilie und einer eine Monozytose.

B S G

Die BSG war bei vier der zehn Patienten erhöht, dreimal war der Tumor dabei bereits metastasiert.

IV. D I S K U S S I O N

1. Allgemeine Pathophysiologie der untersuchten Parameter

Die häufig in der Literatur erwähnte Tumoranämie wird verschiedenerseits als die wichtigste hämatologische Veränderung bei metastasierenden Neoplasien angesehen, die in Zeiten fortgeschrittenen Krankheitsstadiums sogar das klinische Bild völlig beherrschen kann (BANERJEE und NARANG, PRIBILLA (71), CARTWRIGHT, HYMAN (58), HEILMEYER, PRELLWITZ). Verschiedene Mechanismen können bei ausgedehnten Neoplasien zur Anämie führen, wobei anzunehmen ist, daß es sich häufig - besonders bei Erkrankungen im Finalstadium - um polyätiologische Störungen handelt, die durch eine Vielzahl verschiedener Faktoren bedingt sein kann. Nach PRIBILLA sind die häufigsten Ursachen für derartige Anämien Erythrozytenverluste, wie sie besonders in Form von Sickerblutungen bei gastrointestinalen Tumoren, aber auch Neoplasien der Bronchien, des Uterus und der ableitenden Harnwege vorkommen, ferner gestörte Erythrozytenbildung und gesteigerter Erythrozytenabbau.

Die Bildung von Erythrozyten kann wiederum durch verschiedenartige Störungen verursacht sein. An erster Stelle zu nennen sind Knochenmarksmetastasen mit Verdrängung und Infiltration des Myelons durch markfremde Zellen. Diese Fälle imponieren gelegentlich als aplastische Anämien mit gleichzeitiger Leukopenie und Thrombopenie (PRIBILLA (71), BANERJEE und NARANG, RUNDLES und JONSSON, FÖLSCH, DRINGS und WOHLBERG, GANZONI). Wesentlich häufiger stellt sich nach PRIBILLA die Tumoranämie bei Knochenmarksbefall in Form eines sogenannten leuko-erythroblastischen Blutbildes dar. Im Blutaussstrich finden sich bei verminderten Hämoglobinwerten Normoblasten bei normaler, verminderter oder erhöhter Leukozytenzahl. Selten treten isolierte aplastische Anämien mit erheblicher Verminderung der Erythrozytenbildung im Knochenmark bei Thymustumoren auf. Der Pathomechanismus dieser Störung ist ungeklärt (PRIBILLA (71) und HECK).

Erwähnt ist auch die megaloblastische perniziöse Anämie, die häufig als Folge von Magencarcinomen, die mit einer Sub- oder Anacidität und einer damit verbundenen mangelhaften Bildung des zur Vitamin-B-12-Aufnahme notwendigen Intrinsic-Faktors einhergehen, beobachtet wird (FÜLSCH, DRINGS und WOHLBERG, GANZONI, STRÄULI).

Die Ursachen eines vermehrten Erythrozytenabbaus, wie bei Tumorpatienten des öfteren beschrieben wird, (DACIE, HYMAN (54 und 58), DESFORGES, ROSS und MOLONEY, PIROFSKY, HECK, FELD und GEHRMANN) sind nicht sicher geklärt. Die als hämolytische Anämie mit Ikterus, Erhöhung des indirekten Bilirubins, gesteigerten Retikulozytenzahlen und Vermehrung des erythropoetischen Markanteiles auftretenden Störungen werden von manchen Autoren als Folge eines gesteigerten Abbaus durch die Milz bei abnormer Milzaktivität einerseits und einer toxischen Knochenmarksschädigung, die zu einer Bildung defekter Erythrozyten andererseits führe, interpretiert (z.B. BANERJEE und NARANG). Diskutiert wird auch eine Bildung von Autoantikörpern, die einen vermehrten Zerfall von Erythrozyten zur Folge habe (PRIBILLA (71), HECK).

Zwei Kasuistiken von sogenannten mikroangiopatischen hämolytischen Anämien bei Patienten mit einem metastasierenden Magencarcinom sind von GEHRMANN und HECK veröffentlicht, ähnliche Fälle wurden auch von BRAIN beobachtet.

Von den sogenannten Pathomechanismen, die zur Ausbildung einer Anämie bei neoplastischen Krankheitsbildern führen können, wird oft eine Tumoranämie im engeren Sinne, die häufig als charakteristisches Epiphänomen auftritt, abgegrenzt. Diese Anämieform ist labormäßig meist normozytär, normochrom, mitunter geringfügig hypochrom und bildet sich unabhängig von Knochenmarksmetastasen aus (PRIBILLA (71), CARTWRIGHT und LEE).

Der Eisenstoffwechsel ist in typischer Weise im Sinne einer Minderung des Serum-Eisens und der totalen Eisenbindungskapazität verändert, während sich in den Reticulumzellen des Knochenmarks reichlich Eisen findet, (sideropenische Anämie mit Siderose des RES - CARTHWRIGHT). Da die Erythrozytenlebensdauer einerseits leicht verkürzt, die Erythrozytenneubildung andererseits kaum oder nicht ausreichend verstärkt ist, bezeichnet PRIBILLA diese Tumoranämien als "relativ aplastisch - hämolytische Anämien" (PRIBILLA 61). Auch nach den Untersuchungen von BANERJEE und NARANG findet sich im Gefolge bösartiger Tumoren am häufigsten eine "einfache chronische Anämie", die nach den Labordaten als normozytär und normochrom bei herabgesetztem Serum-Eisenspiegel eingeordnet wird. Zu gleichen Ergebnissen kamen auch CARTWRIGHT und LEE sowie HECK. Hinsichtlich des Schweregrades wurden meist mäßiggradig ausgeprägte Anämien mit Hämoglobin-Werten zwischen 9 und 11 g% (PRIBILLA) und um 10 g% (BANERJEE) beobachtet. Schwere Fälle mit Hämoglobin-Werten unter 6 g% traten nur selten auf. Während verschiedenerseits die Auffassung vertreten wird, es bestehe eine deutliche Beziehung zwischen Grad der Anämie und Ausmaß der Metastasierung (CARTWRIGHT und LEE), wird eine derartige Korrelation von anderer Seite verneint (BANERJEE und NARANG).

Die Literaturangaben über das Verhalten der Leukozytenzahlen sind uneinheitlich. Nach HENSLER finden sich in der Mehrzahl der Fälle von Tumorerkrankungen während des gesamten Krankheitsverlaufs unverändert normale Leukozytenzahlen. PRIBILLA beobachtete Verläufe sowohl mit normalen als auch erhöhten und erniedrigten Werten; unter den 65 Patienten mit Neoplasien verschiedenen Ursprungs, die Gegenstand einer Untersuchung von BANERJEE waren, entwickelten 23 % eine deutliche Steigerung der Leukozytenzahlen über 10 000 pro mm³, während 12 % Leukopenien mit Werten zwischen 2 500 bis 4 000 aufwiesen. Der letztgenannte Autor erwähnt ferner, daß bei den Patienten mit Leukozytose diese in keinem Fall durch einen komplizierend hinzugetretenen Infekt erklärt werden konnte und in den Fällen von Leukopenie stets gleichzeitig

eine schweregradige Anämie festzustellen war. Das Ausmaß der Leukozytose - wenn sich eine solche im Krankheitsverlauf entwickeln sollte - wird als mäßiggradig bezeichnet (HENSLENER). Extrem hohe Leukozytenzahlen der Größenordnung bis 100 000 Zellen pro mm³ gehören zu den seltenen Beobachtungen und werden als "leukämoide Reaktionen" bezeichnet (HENSLENER, KUGELMEIER, LÜTHY und SIEGENTHALER). Diese Blutbildveränderung ist in der Literatur vereinzelt auch bei Tumoren verschiedenster Genese beschrieben worden: HINSHAW und HOXIE z.B. berichten über ein Bronchialcarcinom mit Leukozytenwerten von 101 500 Zellen pro mm³, HUGHES und HIGLEY fanden bei einem Melano sarkom 70 000 Leukozyten pro mm³. Als Ursache für die Entstehung der Leukozytose bei Malignomen, sofern sie nicht auf interkurrente Infekte oder Blutungen als Verlaufskomplikationen zurückgeführt werden können, werden im allgemeinen toxische Schädigungen des Knochenmarks durch vom Tumor gebildete Substanzen oder tumoröse Infiltration des Myelons angenommen (z.B. HENSLENER).

Hinsichtlich des Differential-Blutbildes finden sich einige Hinweise auf Neutrophilie (FRICK, GRUNZE, GREWE und SCHLITTER, GEHRMANN und HECK, RICK, ROBINSON), des öfteren auch verbunden mit einer Linksverschiebung. Während GEHRMANN und HECK in ihren Kasuistiken sogenannter mikroangiopathisch-hämolytischer Anämien bei mucinproduzierendem Magencarcinom sogar exzessive Linksverschiebungen feststellen konnten, bezeichnet GRUNZE Linksverschiebungen der neutrophilen Granulozyten als Folge von Tumorleiden als selten und fand Neutrophilien fast ausschließlich auf der Basis reifer Granulozyten.

Relativ häufig sind Beobachtungen über Eosinophilien niedergelegt. Es handelt sich nach den Ergebnissen von BANERJEE und NARANG um leichte bis mäßiggradige Eosinophilien mit Werten um 14,5 % des Patientengutes, wobei 30 % dieser Fälle von Eosinophilie auf die Patienten mit ausgedehnt metastasierenden Neoplasien entfielen.

Auch MICHELFELDER fand ausgeprägtere Eosinophilien nur bei Tumoren mit ausgedehnterer Metastasierung. Die Signifikanz dieser Korrelationen wird jedoch ausdrücklich zurückhaltend beurteilt. Einige Autoren heben die relativ häufige Koinzidenz von Eosinophilie und malignen Tumoren des Dickdarms und Magens sowie derartige Veränderungen des Differential-Blutbildes besonders bei zirrösen Carcinomen unabhängig von der Provenienz des Tumors hervor. (GREWE und SCHLITTER, HECK).

Unter 143 beobachteten Tumorkranken konnte ANNONI bei immerhin insgesamt 10,5 %, bei gesonderter Betrachtung metastasierender Magencarcinome sogar 13,4 % eine Eosinophilie nachweisen.

Nach GREWE und SCHLITTER sind ausgeprägte Eosinophilien bei malignen Tumoren jedoch als selten anzusehen, die gleiche Auffassung wird auch von SCHMIDT vertreten, wenngleich dieser Verfasser über zwei Fälle massiver Eosinophilie bei metastasierendem Gallenblasen- bzw. Magencarcinom berichtet. Die Ursachen der Eosinophilie bei Tumorerkrankungen sind noch weitgehend ungeklärt, am ehesten wird eine allergische Reaktion gegen Tumorgewebe angenommen (HECK, HOMMA, GERSTENBERG). Gegen diese Deutung spricht allerdings nach GREWE und SCHLITTER die Tatsache, daß eine deutlichere Eosinophilie im peripheren Blutaussstrich dann immer ab einer gewissen Tumorgroße zu erwarten wäre und dies weder an Hand von Literaturstudien noch durch eigene Beobachtung bestätigt fanden.

Über den gestörten Eisenstoffwechsel bei metastasierenden Malignomen existiert ebenfalls eine größere Anzahl Untersuchungen. Oft werden erniedrigte Serum-Eisen-Werte gefunden (HECK, EASTHAM, GROSS, PRIBILLA (71), CARTWRIGHT und LEE, BANERJEE und NARANG, PRELLWITZ, RICK, FRIED und HOEFLMAYR u.a.), im Knochenmark findet sich eine verringerte Anzahl von Sideroblasten und der Eisengehalt in den Zellen des retikuloendothelialen Systems ist erhöht (PRIBILLA (71), CARTWRIGHT und LEE, BANERJEE und NARANG). Die bereits besprochenen Tumoranämien im engeren Sinne unterscheiden sich nach PRIBILLA von den echten Eisen-

mangelanämien, wie sie im Gefolge chronischer Blutungen auftreten können vor allem durch die Verteilung des Eisens und die Eisenbindungskapazität, die bei erniedrigten Serum-Eisen-Werten im Falle einer Eisenmangelanämie erhöht (PRIBILLA (71), PRELLWITZ) und bei der Tumoranämie erniedrigt gefunden wird (CARTWRIGHT und LEE, BANERJEE und NARANG). In diesem Zusammenhang ist auch erwähnenswert, daß BANERJEE in seiner bereits vorstehend angeführten Untersuchung eine für Eisenmangel typische hypochrome Anämie nur in 3 % des Patientengutes feststellen konnte, obwohl 71 % der beobachteten Tumorträger im Stadium der fortgeschrittenen Metastasierung einen erniedrigten Serum-Eisenspiegel aufwiesen.

Darüberhinaus berichtet CARTWRIGHT über eine Abnahme des Transferrin bei gleichzeitiger Verringerung der Eisensättigung des Transferrins.

Ferrokinetische Studien mit radioaktiv markiertem Fe^{59} von BANERJEE und NARANG ergaben ferner ein gehäuftes Auftreten verringerter Plasmaeisenhalbwertszeit nach parenteraler Gabe von Eisenpräparaten bei gesteigertem Eisenumsatz aber verringerter Speicherung und Utilisation im Knochenmark. HECK referiert analog über die mangelhafte therapeutische Beeinflußbarkeit der von Eisenmangel begleiteten Tumoranämien durch orale Gabe von Eisenpräparaten im Gegensatz zu echten Eisenmangelanämien.

Die Ursachen für die beschriebenen Störungen des Eisenstoffwechsels sind noch nicht ausreichend geklärt. Am verbreitetsten ist die Annahme, daß im wesentlichen die Einwanderung des Eisens ins RES als ursächlich anzusehen sei (PRELLWITZ, STRÄULI, FÖLSCH, DRINGS und WOHLBERG).

Zahlreiche Veröffentlichungen befassen sich mit dem Anstieg des Serum-Kupferspiegels als weiteren diagnostischen Hinweis auf eine zu Grunde liegende Tumorerkrankung (z.B. SIMON, CARTWRIGHT und LEE, HECK, PRELLWITZ, MERK, KUHLMANN).

Nach PRELLWITZ wird dieser Kupferanstieg zum einen durch das reziproke Verhalten von Fe und Cu erklärt, daneben findet ein Abstrom des Cu aus den Erythrozyten statt. Erhöhungen der Kupferkonzentration im Serum sind außerdem bei vielen anderen Erkrankungen zu erwarten, wie z. B. bei Lebererkrankungen, Tuberkulose, im Gefolge rheumatoider Arthritiden, disseminiertem Lupus erythematodes, u. a.; nach EASTHAM und KUHLMANN z.B. ist auch oft eine Vergesellschaftung mit Anämien verschiedener Genese nachzuweisen, so daß von einer tumorspezifischen Bedeutung dieses Befundes nicht gesprochen werden kann. Die bei Lebererkrankungen resultierende Kupfererhöhung wird nach MERK auf eine gestörte Cu-Ausscheidung über die Leber zurückgeführt.

Die zu den routinemäßigen Standarduntersuchungen zählende Bestimmung der BSG wird als unspezifischster diagnostischer Hinweis auf das Vorhandensein eines Tumorleidens angesehen (z.B. PRELLWITZ). BANERJEE und NARANG beobachteten in 73 % ihrer untersuchten Fälle von Malignomen unterschiedlicher Provenienz eine mehr oder weniger ausgeprägte Beschleunigung der BSG, fanden aber keine sichere Bestätigung für die verschiedenerseits vertretene Auffassung, es bestehe eine Korrelation zwischen Art und Ausdehnung des Tumors und dem Grad der Senkungsbeschleunigung. Allgemein werden jedoch bei tumorösen Erkrankungen relativ hohe Werte erwartet. WISKEMANN und SCHÜSSLER, die eine Gruppe von Patienten mit Melanomen über einen langen Zeitraum systematisch kontrollierten, fanden mit hoher Signifikanz bereits in einem Zeitraum, der drei bis sechs Monate vor Eintreten einer klinisch erkennbaren Metastasierung lag, neben einem auffälligen Anstieg der Laktatdehydrogenase (LDH) auch erhöhte BSG-Werte.

Von anderer Seite wird jedoch darauf hingewiesen, daß auch völlig normale Senkungsgeschwindigkeiten einen malignen Tumor nicht ausschließen können (z.B. MÜLLER - SEIFERT).

Die Durchsicht der eigenen Labordaten legt nahe, daß eine Verwertbarkeit des Hämoglobins, der Erythrozyten- und Leukozytenzahlen, des Serum-Eisens und Serum-Kupfer-spiegels und auch der BSG im Hinblick auf eine labor-mäßige Diagnostik von Hauttumoren im früheren Krankheitsstadium nicht anzunehmen ist. Diese Beobachtung steht auch im Einklang mit den im Schrifttum niedergelegten Aussagen, die diesen Parametern in der Diagnostik von Tumorerkrankungen nur eine subsidiäre Bedeutung beimessen (z.B. PRELLWITZ, EGGSTEIN). Beim Vergleich der vorstehenden Literaturquellen mit den durch die vorliegende Arbeit erfaßten Ergebnissen ist sicherlich auch zu berücksichtigen, daß es sich bei den Untersuchungen der angeführten Autoren fast ausnahmslos um Fälle von Neoplasien verschiedener innerer Organe im Stadium meist weit fortgeschrittener Metastasierung handelte. Das Verlaufsstudium der aufgeführten Kasuistiken von tumorösen Veränderungen der Haut zeigt jedoch, daß im Zeitraum ausgedehnter Metastasierung das Verhalten der untersuchten Laborwerte weitgehend gleichartige Veränderungen aufweist, wie sie von den genannten Autoren im Rahmen ihrer Untersuchungen gefunden wurde.

2. Spezielles Verhalten der Labordaten

a) Melanome

Bei den Melanom-Patienten fand sich eine meist nur mäßiggradig ausgeprägte Anämie normochromen Charakters, wobei eine sichere Korrelation zwischen dem Ausmaß der Metastasierung und Grad der Anämie bei der Auswertung der vorliegenden Dokumentationen nicht festzustellen war. Sogar in fortgeschrittenen Krankheitsverläufen und selbst kurz vor dem Ableben der Patienten fanden sich fast ebenso häufig normale wie erniedrigte Hämoglobinwerte (Tabelle 3, Seite 14).

Mehrfach konnte eine Erhöhung der weißen Blutkörperchen beobachtet werden, während vereinzelt auch Leukopenien nachgewiesen wurden, die in den meisten Fällen aber wohl als Folge einer cytostatischen Therapie anzusehen sind (Tabelle 5, Seite 18).

Im Differential-Blutbild zeigte sich des öfteren analog zu den oben erwähnten Veröffentlichungen eine Neutrophilie (Tabelle 6, Seite 20), eine Linksverschiebung wurde unter den Melanom-Patienten nur ganz vereinzelt gefunden. Verschiedentlich waren in den früheren Phasen der Erkrankung im Differential-Blutbild Lymphozytosen, in den Praefinal- bzw. Finalstadien dagegen Lymphopenien festzustellen (Tabelle 7, Seite 22). In einer von BOURGAIN und Mitarbeitern veröffentlichten Untersuchung wurde ebenfalls über ein Absinken der Lymphozytenzahlen bei Melanomträgern des Erkrankungsstadiums III berichtet und BIRCKHARDT und KUNZE berichten, daß mit fortschreitender Metastasierung die Zahl der zirkulierenden T-Lymphozyten abnimmt. In wie weit dieser Beobachtung klinische Bedeutung beigegeben werden kann, soll dahingestellt bleiben, zumindest erscheint dem Verfasser eine Deutung spekulativ. Verwiesen sei auch auf LÜTHY und SIEGENTHALER, denenzufolge eine Lymphopenie im Differential-Blutbild bei Erhöhung der Gesamtleukozytenzahl häufig für unerheblich gehalten wird, da sich die absolute Zahl der Lymphozyten nicht verändert haben muß und die relative Lymphopenie in diesen Fällen nur auf den Anstieg der Granulozyten zurückführbar wäre. Umgekehrt läge nach RICK z.B. bei einer Gesamtleukozytenzahl von $100\,000/\text{mm}^3$ und nur 5 % segmentkernigen neutrophilen Granulozyten im Differential-Blutbild keine Abwehrschwäche vor, da die absolute Zahl dieser Zellen mit $5000/\text{mm}^3$ normal sei. Unter Berücksichtigung einer gewissen Tendenz zur Leukozytose im Finalstadium der Erkrankung (Tabelle 5, Seite 18) scheint der relativen Lymphopenie somit nicht zwingend eine Bedeutung zuzukommen.

Auch die im genannten Schrifttum erwähnte Eosinophilie bei Neoplasien konnte anhand der eigenen Beobachtungen an einigen der an einem Melanom erkrankten Patienten bestätigt werden.

Das reziproke Verhalten von Serum-Eisen- und Serum-Kupfer-Spiegel wurde ebenfalls bei einer Reihe der Verlaufskontrollen nachgewiesen; hierbei scheint sich der Anstieg des Serum-Kupfers als der zuverlässigere Indikator zu erweisen, da dieser Wert relativ häufig bereits bei den Erstkontrollen und im Praefinalstadium fast ausnahmslos pathologisch verändert war (Tabelle 9, Seite 26), während der Serum-Eisenspiegel wohl des öfteren erniedrigt war, aber keine derart frequenten Abweichungen aufwies (Tabelle 8, Seite 24). In diesem Zusammenhang soll auch auf die Studie von WISKEMANN und SCHÜSSLER hingewiesen werden, die bei ihren Untersuchungen über die Wertigkeit von Laboruntersuchungen zur frühzeitigen Erkennung von Melanometastasen neben einer hohen Signifikanz der BSG-Erhöhung und des Anstiegs der Laktatdehydrogenase (LDH) mit einer nur geringen Irrtumswahrscheinlichkeit bereits drei bis sechs Monate vor klinisch erkennbarer Metastasierung signifikant pathologische Kupferwerte feststellen konnten. Unter den 50 Melanomträgern der vorliegenden Untersuchung wiesen zwar viele eine mehr oder weniger deutlich beschleunigte BSG und vereinzelt sogar sehr hohe bis exzessiv erhöhte Werte auf. Es soll hierzu jedoch einschränkend bemerkt werden, daß immerhin beinahe bei der Hälfte der Patienten die Senkungsgeschwindigkeit im Normbereich lag, obwohl zum Zeitpunkt der Untersuchungen in mehreren dieser Fälle bereits eine teilweise sogar ausgedehnte Metastasierung eingetreten war. Diese Feststellung steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von WISKEMANN und SCHÜSSLER, die der Beschleunigung der BSG schon zu früheren Stadien der Erkrankung eine größere diagnostische Signifikanz einräumen.

b. Mykosis fungoides

Zur Ätiologie

Die Natur und Ätiologie der MF sind ungeklärt und es bestehen verschiedene Auffassungen hinsichtlich der nosologischen Klassifizierbarkeit dieser Erkrankung. Wenn auch in Bezug auf das pathologisch-anatomische Substrat des mykoiden Infiltrats Übereinstimmend als wesentliche Elemente Zellen des RES angesehen werden, divergieren die Meinungen ob es sich bei den der MF eigentümlichen Veränderungen um einen entzündlichen-granulomatösen (Auspitz zit. nach STÜTGEN und MEISTER-ERNST) oder einen primär blastomatösen Prozeß handele (FRASER und SCHWARTZ, van SCOTT et al., MONTGOMERY, PINKUS und MEHREGAM). Klinisch wird die MF in drei Stadien nämlich das praemykoides, ekzematöse Stadium (M.F. I), das Infiltrationsstadium (M.F. II) und das tumoröse Stadium (M.F. III) eingeteilt. Mitunter wird vor Beginn klinisch erkennbarer Hautveränderungen ein Stadium M.F. 0 vorangestellt, da sich histologisch in der äußerlich unauffälligen Haut dieser Patienten eine deutliche Zunahme der Zellzahl von Histiozyten, Monozyten, Makrophagen und auch Mastzellen nachweisen läßt (BURG und BRAUN-FALCO).

Im Zusammenhang mit dem malignen Charakter der Erkrankung werden die prospektiven Potenzen des embryonalen Mesenchyms mit der Fähigkeit zur Differenzierbarkeit in verschiedene Richtungen unterstrichen, eine Eigenschaft, die als Grundlage für die Entwicklung des retikulo-endothelialen Systems angesehen wird. BURG und BRAUN-FALCO verweisen auf MAXIMOW, der 1926 das Vorhandensein undifferenzierter embryonaler Mesenchymzellen im erwachsenen Organismus hervorhob und sehen die theoretisch postulierte, bisher jedoch nicht nachgewiesene Anwesenheit solcher Zellen in der Cutis des ausdifferenzierten Organismus hypothetisch als möglichen Ausgangspunkt für die vielgestaltige Differenzierung der in der Cutis auftretenden tumorösen Neubildungen an.

Während einige Autoren, die die Meinung einer primär neoplastischen Pathogenese der MF vertreten das Vorkommen sogenannter MF-Zellen mit blastomatösem Charakter als krankheitsspezifisch bezeichnen und diese Zellen für das eigentliche pathologisch-anatomische Substrat, die übrigen zellulären Reaktionen jedoch nur als reaktive Abwehrmechanismen ansehen (MONTGOMERY, PINKUS und MEHREGAM, van SCOTT et. al.), wird das Schwergewicht von anderen auf den entzündlichen Charakter des schon zu frühem Zeitpunkt histologisch nachweisbaren polymorphzelligen Tumorf infiltrats gelegt (PALTAUF, von ZUMBUSCH) und häufig die Existenz der MF-Zellen in Frage gestellt (HERXHEIMER und MARTIN, STÜTTGEN und MEISTERERNST, FEYRTER und LUGER).

Verschiedenerseits wird auch die infektiöse Genese der MF für wahrscheinlich gehalten, wobei eine Infektion als induktiver Faktor betrachtet wird, der einen chronisch proliferierenden Prozeß in Gang setzen kann, so daß durch die damit verbundene erhöhte Zellbildungsrate auch statistisch die Wahrscheinlichkeit einer Entartung von Zellen im Sinne einer neoplastischen Mutante steige (z.B. STÜTTGEN und MEISTERERNST).

In jüngerer Zeit schließlich verbreitet sich die Auffassung, es handele sich bei der MF um ein T-Zell-Lymphom; ZUCKER FRANKLIN und Mitarbeiter z.B. berichten über 16 Fälle von Mykosis fungoides, bei denen abnorme T-Zell-Lymphozyten (sogenannte SEZARY-Zellen) nachgewiesen werden konnten und hoben die Identität der im peripheren Blutausschlag gefundenen Zellen mit den in den mykoiden Infiltraten anzutreffenden hervor.

Blutbildveränderungen

Hinsichtlich der Veränderungen des peripheren Blutbildes, die ja als Gegenstand der vorliegenden Erörterung von besonderem Interesse sind, werden häufig charakteristische Pathologica verneint (BETTINGEN, HEITE und SOCHA, GERTLER, DEHME).

Es finden sich in der Literatur jedoch vor allem Hinweise auf Eosinophilien, die teilweise auch von den Autoren erwähnt werden, die im übrigen für die M. F. krankheitstypische Abweichungen des Differential-Blutbildes nicht beobachten konnten (HERXHEIMER und MARTIN, ARZT, GRACIANSKY und BOULLE, SCHÖNFELD, MATRAS, STÜTTGEN und MEISTERERST, HELMKE, GRACIANSKY und GUILAINE, GERTLER, LONG et. al.). Neben den im allgemeinen als mäßiggradig gefundenen Erhöhungen der Eosinophilienzahl existieren auch Einzeldarstellungen über exzessive pathologische Werte wie z.B. eine Fallbeschreibung von BETTINGEN über einen Patienten, dessen Kasuistik auch in der vorliegenden Dokumentation enthalten ist (Patient 27, Tabelle 11, Seite 31), bei dem außer einer massiven Leukozytose mit Linksverschiebung während des Krankheitsverlaufs ein Anstieg der Eosinophilien auf 57 % zu verzeichnen war.

In Bezug auf die Provenienz der Eosinophilien wird einerseits die Auffassung vertreten, die Zellen stammten aus den mykoiden Infiltraten selbst (z.B. OEHME), da im Gefolge der M.F. auftretende Eosinophilien bei normal ausgefallenen Myelogrammen festgestellt werden konnten, während von anderer Seite die Überzeugung besteht, es handle sich um eine verstärkte medulläre Bildung, da der Anteil eosinophiler Zellen im Knochenmark bei diesen Beobachtungen höher lag als im peripheren Blut (z.B. BETTINGEN). Die unterschiedlichen Meinungen über die Entstehungsursachen der Eosinophilie bei malignen Erkrankungen wurde bereits auf Seite 56 kurz gestreift.

Mitunter findet auch eine Monozytose im Differential-Blutbild als krankheitstypische Veränderung Erwähnung (GERTLER, BURG und BRAUN-FALCO, OEHME, MEURET et. al.); vereinzelt wird auch über Lymphozytosen berichtet (z.B. LONG und MIHM). Gelegentlich konnten die bereits oben erwähnten leukämoiden Reaktionen beschrieben werden (z.B. GRACIANSKY und GUILAINE, BURG und BRAUN-FALCO). SCHWARZE und UDE veröffentlichten die Kasuistik eines 76jährigen MF-Patienten mit einem leukaemischen Blutbild, bei dem es sich nach Auffassung der Autoren um ein T-Zell-Sarkom handelte.

Die vergleichende Betrachtung der eigenen Unterlagen ergibt keine wesentlichen Abweichungen von den Aussagen, die in den angeführten Literaturquellen enthalten sind. Als hervortretendste pathologische Veränderung des Differential-Blutbildes zeigt sich wie der Tabelle 17 zu entnehmen ist, eine mehr oder weniger ausgeprägte Eosinophilie, wobei eine gewisse Korrelation zwischen dem Grad der Veränderung und dem Stadium der Erkrankung ablesbar erscheint.

Leukozytosen konnten am ehesten im tumorösen Stadium der Erkrankung nachgewiesen werden, wenngleich auch in dieser Phase des Krankheitsverlaufs häufiger normale Leukozytenzahlen gefunden wurden.

Die während des Kontrollzeitraumes selten beobachteten Leukopenien konnten allerdings zumeist durch weitere Kontrollen nicht bestätigt werden.

Lymphozytosen traten nur ganz vereinzelt auf und waren darüber hinaus in den meisten Fällen durch spätere Kontrolluntersuchungen nicht mehr nachzuweisen. Besonders im Hinblick auf die zunehmend vertretene Interpretation der Mykosis fungoides als einer T-Zell-Lymphomatose, die bereits zuvor erwähnt wurde, scheint bemerkenswert, daß im tumorösen Stadium nur zweimal (Tabelle 16) eine Lymphozytose feststellbar war. Neben den überwiegend im Normbereich liegenden Lymphozytenzahlen zeigten sich mitunter sogar Lymphopenien, die im Finalstadium allerdings am ehesten mit der vorausgegangenen zytostatischen Therapie in Beziehung zu setzen sind.

Die im Schrifttum verschiedentlich auch im Zusammenhang mit der M.F. erwähnte leukämioide Reaktion konnte auch anhand der vorliegenden Untersuchung in einigen Verläufen beobachtet werden. In einem Fall handelte es sich dabei um den bereits oben angeführten Patienten mit gleichzeitiger massiver Eosinophilie im Differential-Blutbild (Patient 27, Tabelle 11).

Einige Male traten auch Linksverschiebungen auf, wie sie in der Literatur ebenfalls aufgeführt wurden (z.B. GRACIANSKY und GUILAINE).

Monozytosen, die von einigen Autoren als typische Veränderungen des Blutbildes bei M.F. angesehen werden (z.B. MEURET und Mitarbeiter), entwickelten sich nur selten, in einem Fall erst im finalen Stadium der Erkrankung.

Die Betrachtung des roten Blutbildes zeigt mit fortschreitenden Erkrankungsstadien eine wachsende Häufigkeit pathologischer Erniedrigung von Hämoglobin und Erythrozytenzahl. Im Praefinalstadium wiesen mit Ausnahme eines Falles alle Patienten eine mehr oder weniger deutliche Anämie auf. Der Vergleich mit den entsprechenden Werten, die bei den Übrigen im Rahmen der vorliegenden Studie untersuchten Krankheitsverläufen ermittelt wurde, läßt somit eine relativ ausgeprägte Tendenz zur Entwicklung von Anämien unter den Patienten mit M.F. erkennen. In der Literatur finden sich ebenfalls mehrfach Hinweise auf die terminale Begleit-anämie bei M.F.-Patienten (z.B. KORTING 1973, 1974).

Senkungsbeschleunigungen waren im praemykotischen und Infiltrationsstadium der M.F. nur bei einem kleinen Teil der Fälle zu beobachten. Eine deutliche Häufigkeitszunahme zeigte sich im tumorösen Stadium der Erkrankung und massive Erhöhungen der BSG wurden erst praefinal angetroffen.

Immerhin war bei nahezu der Hälfte der Patienten während des gesamten Krankheitsverlaufs keine pathologische Senkung nachzuweisen. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu einer von anfang an erhöht gefundenen BSG bei OEHME, während SCHÖNFELD ebenfalls über häufig unveränderte BSG-Werte berichtet.

c.) Übrige Hauttumoren

Systematisierte Tumorkrankheiten

Zur Pathogenese

Systemerkrankungen und maligne Tumoren, die von den morphologisch unterschiedlichen, jedoch eine funktionelle Einheit bildenden Zellen des retikuloendothelialen Systems ihren Ursprung nehmen, wurden erst in relativ jüngerer Zeit von solchen Erkrankungen, die vom lymphatischen Parenchym ausgehen, abgegrenzt. MUNDT zitiert in einer Arbeit über das Retothelsarkom und die Retikulosarkomatose GHON und ROMAN, die bereits 1916 verschiedene Formen von Lymphosarkomatosen beschrieben, die sich hinsichtlich ihrer cytologischen Morphologie unterschieden und verweist auch auf GOORMAGHTIGH, der 1926 das retikuloendotheliale System als potenzielles Ursprungsgewebe maligner Tumoren identifizierte. Die Abgrenzung dieser meist vom lymphatischen Retikulum ausgehenden Neoplasien gegenüber dem Lymphosarkom bzw. der Lymphosarkomatose ist klinisch im allgemeinen nicht möglich und gelingt nur histologisch, wenn auch mitunter schwer, da Übergangsformen möglich sind (OBERLING, d'OLIVEIRA, GRACIUN und URSU). Im Hinblick auf die Genese der Reticuloendotheliosen werden solche, die auf dem Boden einer reaktiven Hyperplasie des RES als Folge chronisch-entzündlicher Prozesse oder Speicherkrankheiten wie M. Gaucher und M. Abt - Letterer - Siwe und solche, die als allgemeine Wucherungen des RES - analog zu den Leukämien - anzusehen sind, unterschieden (z.B. GOTTRON).

Nach GOTTRON sind diese letztgenannten Retikulosen im engeren Sinne als eine irreversible Proliferation des reticulären Systems aufzufassen, wobei es sich nicht um eine Vermehrung monomorph ausdifferenzierter

reifer Zellen handelt, sondern vielmehr, vergleichbar den Zellen des blutbildenden Knochenmarks um ein in Entwicklung befindliches Gewebe, so daß aus einer gewissen Undifferenziertheit und cytologischer Vielgestalt nicht auf Malignität im pathologisch-histologischen Sinne geschlossen werden darf.

GOTTRON, der diese Form der RetikULOse als "sogenannte Reticulosarkomatosis cutis" bezeichnet, trennt scharf zwischen diesem Krankheitsbild und dem Retothelsarkom bzw. der Retothelsarkomatose und stellt sich damit in Gegensatz zu DEGOS, der fließende Übergänge von den Reticuloendotheliesen zum Retothelsarkom annimmt und jenes Krankheitsbild somit als Vorstufe zum letztgenannten auffaßt.

Das durch Proliferation von Retikulumzellen verursachte klinische Erscheinungsbild äußert sich an der Haut in Form von infiltrativen Herden, die nach GOTTRON zu Beginn am ehesten als lymphatisch-, weniger als myeloisch-leukämisch ansprechbar wären. Die Veränderungen blieben länger auf die Haut beschränkt und breiteten sich erst final auch auf die inneren Organe aus. GOTTRON hebt auch den systemischen Charakter der Retikulosen hervor, der auf Entwicklung multipler autochthoner und nicht auf metastatischem Wege ausgebreiteter Einzelherde beruhe. Die Frage, ob die klinisch primär generalisiert in Erscheinung tretenden Formen des Retothelsarkoms als Folge einer histohomologen Metastasierung eines nicht aufgefundenen Primärtumors oder als prinzipielle Systemerkrankung des RES mit Entwicklung multilokulärer autochthoner Herde anzusehen sei, ist strittig (MUNDT).

Auf die teilweise nur schwer abgrenzbaren pathologisch-histologischen Merkmale dieser Erkrankungen sowie ihre in vielerlei Hinsicht verwandten Wesenszüge und Wechselbeziehungen untereinander sowie zur zuvor abgehandelten Mykosis fungoides soll an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden.

Blutbild

Bezüglich der Auswirkungen auf das periphere Blutbild wurden von ROULET sogenannte reine Retikulosen ohne Blutbildveränderungen von solchen mit Auschwemmung der beteiligten Zelltypen in das periphere Blut unterschieden. Entsprechend der die Hautinfiltrate bildenden Zellarten können diese auch vermehrt im peripheren Blut erscheinen. So kommt es gelegentlich zu Mastozytosen (z.B. LAZARUS) und zu einem Anstieg der Plasmazellen, mit geringer Häufigkeit wurden auch Eosinophilien beobachtet.

Am zahlreichsten finden sich Angaben über Monozytosen (z.B. GOTTRON), die ebenso wie die vorgenannten Zellen leukämische Blutbilder herbeiführen können. Derartige Leukämien treten anscheinend besonders in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien auf. KORTING spricht von subfinalen Monozytenausschwemmungen (KORTING 1974). Über von der Haut ausgelöste Monozytenleukämien bei Retikulosen berichten auch GREITHER, STEIGLEDER und GERTLER. Der letztgenannte Autor fand sogar Fälle, die bereits nach kurzer Erkundungsdauer "Überschwemmungen" des peripheren Blutbildes mit monozytoiden Zellen (bis 70 %) aufwiesen. In diesem Zusammenhang scheint auch die Beobachtung erwähnenswert, daß umgekehrt bei klinisch primär als Monozytenleukämie imponierenden Krankheitsbildern bei immerhin 20 % Hautbeteiligungen beschrieben werden konnten (GOTTRON).

Insgesamt werden jedoch die genannten Veränderungen im peripheren Blut, im besonderen die leukämischen Bilder als relativ selten angesehen. MUNDT fand im weißen Blutbild eine mit Fortschreiten der Generalisierung zunehmende Lymphopenie und zweifelt neben quantitativen Veränderungen solche qualitativer Art an, zumal er anhand eigener Untersuchungen keine typischen Befunde erheben konnte.

Die Auswertung der eigenen Verlaufsstudien ergibt ebenfalls keine besonderen Charakteristika. In Bezug auf das Differential-Blutbild ist am ehesten eine gewisse Tendenz zur Neutrophilie bei Überwiegend normaler Leukozytenzahl ablesbar. Die nur zweimal aufgetretenen Leukopenien sind wohl auf die in diesen Fällen erfolgte zytostatische Therapie zurückzuführen und die bei drei Verläufen beobachtete Leukozytose war einmal mit einem superinfizierten Strahlenulcus in Verbindung zu bringen. Lymphopenien wurden selten beobachtet; anfangs zeigten sich ebenso häufig Lymphozytosen und im Finalstadium im Normbereich liegende Werte, wie auch während der meisten Verläufe Überwiegend normale Lymphozytenanteile festgestellt wurden.

Vereinzelte angetroffene Eosinophilien wurden in keinem Falle wiederholt nachgewiesen, ein Befund, der durchaus im Einklang mit der in der Literatur angeführten Seltenheit derartiger Veränderungen bei Retikulosen steht (z.B. MUNDT). Monozytosen traten - abgesehen vom vorübergehenden Nachweis in einem einzigen Verlauf - auch bis ins Finalstadium nicht auf. Leukämische Blutbilder wurden nicht beobachtet.

Die Veränderungen des roten Blutbildes wiesen gleichfalls keine hervortretenden Besonderheiten auf.

Normochrome Anämien mäßigen Grades waren nur selten zu verzeichnen, was möglicherweise als gewisser Gegensatz zu der bei der M.F. gemachten Beobachtung zu betrachten ist. Einschränkend muß jedoch berücksichtigt werden, daß die geringe Anzahl der zur Verfügung stehenden Verlaufsdocumentationen hierzu keine zwingend schlüssigen Anhaltspunkte vermitteln kann.

Wenig aufschlußreich ist auch das Verhalten der BSG. Erhöhte Werte wurden - ähnlich wie bei den zuvor besprochenen Krankheitsbildern - im Ausgangsstadium kaum gesehen, und auch während des weiteren Verlaufs waren die Werte in fast der Hälfte der Fälle ausschließlich im Normbereich.

Basaliome und Spinaliome

Diese Tumoren besitzen im Vergleich mit den vorstehend behandelten Krankheitsbildern die geringste Neigung zur Generalisierung. Das Basaliom breitet sich im Gegensatz zum metastasierenden Spinaliom nur lokal infiltrierend und destruierend aus; es sei jedoch mit KORTING darauf hingewiesen, daß vom Basaliom im engeren Sinne das ebenfalls Metastasen setzende Basalzellcarcinom abzugrenzen ist, bzw. sich ein solches aus einem Basaliom entwickeln kann (KORTING 1974, 1978).

Im Zusammenhang mit der genannten relativ geringen Tendenz zur generalisierten Ausbreitung ist wohl auch die Beobachtung aufzufassen, daß Veränderungen des peripheren roten und weißen Blutbildes unter den Basaliom- und Spinaliomträgern kaum nachzuweisen waren. Anämien traten bei den Basaliomen nur in zwei Fällen auf, wobei der Tumor beidemale von erheblicher Ausdehnung war und sich in den, das blutbildende Mark enthaltenden Schädelknochen bis zur fast freiliegenden Dura eingefressen hatte (Abb. 4, Seite 51). Das weiße Blutbild war abgesehen von einer nur geringen Erhöhung der Leukozytenzahlen bei Neutrophilie selbst in diesen Kasuistiken unauffällig. Ebenso war eine starke Senkungsbeschleunigung nur bei diesen beiden Verläufen festzustellen.

Ein gleichartiges Bild bietet sich auch bei den Spinaliomen. Für die in zwei Fällen nachgewiesene Anämie normochromen Charakters konnte einmal bei nur geringer Ausdehnung des Tumors keine weitere Ursache gefunden werden; das andere Mal handelte es sich um eine Anämie,

die erst final bei ausgedehnter Tumormetastasierung aufgetreten war. Auch hinsichtlich des weißen Blutbildes zeichneten sich keine Tendenzen ab. Bemerkenswerterweise fand sich allenfalls zweimal eine Eosinophilie. Die BSG war bei vier Patienten erhöht, dreimal war bereits eine Metastasierung eingetreten.

V. A b s c h l i e ß e n d e E r ö r t e r u n g

Es bleibt festzustellen, daß die betrachteten Laboratoriumsdaten bei malignen Tumoren der Haut im früheren Zeitraum der Erkrankung kaum, im Stadium weiter Ausdehnung bzw. fortgeschrittener Metastasierung nur in eingeschränktem Maße zur unterstützenden Diagnosestellung herangezogen werden können. Die pathologischen Veränderungen der vorgenannten Parameter entsprachen im wesentlichen den der Literatur zu entnehmenden Aussagen über das Verhalten der entsprechenden Laboratoriumswerte bei Fällen anderer Neoplasien verschiedenen Ursprungs, so daß ein für Hauttumoren spezifisches Bild krankhafter Abweichungen der untersuchten Laboratoriumsbefunde nicht angenommen werden kann. Einschränkend muß ferner bemerkt werden, daß selbst im fortgeschrittenen oder praefinalen Krankheitsstadium, während dessen relativ häufig pathologische Veränderungen nachzuweisen waren, zunächst ebensooft normale Befunde festgestellt wurden. Auch im Schrifttum finden sich sowohl in Bezug auf die diagnostische Wertigkeit der genannten Laboratoriumsdaten bei Tumoren verschiedener Provenienz als auch im Hinblick auf Korrelationen zwischen Ausprägung laborchemischer Abweichungen und Ausmaß von Metastasierungen widersprüchliche Angaben. Eine sichere Korrelation dieser Art konnte auch anhand der eigenen Untersuchungen bei Hauttumoren nicht beobachtet werden. Weiterhin besteht in vielen Fällen kein gesicherter Hinweis auf eine kausale Beziehung pathologischer Veränderungen des Blutbildes zur Grunderkrankung, da z.B. ein Abfall der Erythrozytenzahl und des Hämoglobin-Wertes häufig durch die ausgedehnte Metastasierung, im besonderen durch den Befall des Knochenmarks oder komplizierend hinzugetretene Blutungen erklärt werden und somit durch eine Schädigung des Organismus bedingt sein kann, wie sie auch im Verlauf anderer Erkrankungen gelegentlich auftritt.

Ebenso läßt sich die verschiedentlich beobachtete Erhöhung der Leukozytenzahl oft auch als Ausdruck einer entzündlichen Begleitreaktion oder als interkurrierender Infekt interpretieren, ohne daß ein krankheitsspezifischer Zusammenhang zwingend angenommen werden muß. Gelegentlich beobachtete Leukopenien dagegen waren fast ausnahmslos nach zytostatischer Therapie aufgetreten und sind somit als Therapiefolge anzusehen.

Nochmals hervorgehoben werden soll an dieser Stelle allerdings der vergleichsweise häufige Nachweis eines erhöhten Serum-Kupferspiegels unter den Melanomträgern bereits im frühen Erkrankungsstadium und die nahezu regelmäßige Feststellung pathologischer Werte bei fortgeschrittenen Verläufen, namentlich praefinal, eine Beobachtung, die durch die oben genannte Veröffentlichung von WISKEMANN und SCHÜSSLER Bestätigung findet. Auch scheint die bei einer relativ hohen Anzahl der Fälle von Mykosis fungoides gefundene Eosinophilie im Differential-Blutbild bemerkenswert, zumal hierfür in der Literatur mehrere bestätigende Hinweise existieren (z.B. STÜTTGEN und MEISTERERNST, KORTING 1973 und 1974, GRACIANSKY und GUILAINE). Inwieweit spezielle immunologische Verfahren, wie sie in jüngerer Zeit verschiedentlich veröffentlicht wurden (z.B. MISGELD, BIRCKHARDT und KUNZE, de VRIES und RUMKE, HALLIDAY et. al.), in Zukunft eine zusätzliche Bedeutung erlangen könnten, kann zur Zeit noch nicht eindeutig beurteilt werden.

VI. Z u s a m m e n f a s s u n g

50 Patienten mit metastasierendem malignen Melanom,
 33 Patienten mit Mykosis fungoides,
 13 Patienten mit Retikulosen, Retikulosarkomatosen
 und Retikulosarkomen und
 20 Patienten mit großen Basaliomen sowie großen und
 metastasierenden Spinocellulären Carcinomen
 wurden im Rahmen stationärer Behandlung und der Tumor-
 sprechstunde über einen teilweise langen, oft bis ins
 finale Stadium reichenden Zeitraum beobachtet. Die Un-
 tersuchungen bezogen sich auf Kontrollen des roten und
 weißen Blutbildes, einschließlich Differential-Blutbil-
 des, der BSG sowie bei den Melanom-Patienten des Serum-
 Eisens und des Serum-Kupfers.

Für Hauttumoren bzw. systemische Tumorerkrankungen der
 Haut typische Veränderungen der untersuchten Parameter
 konnten nicht eindeutig nachgewiesen werden. Pathologi-
 sche Abweichungen, etwa im Sinne eines Hämoglobin-Ab-
 falles, einer Leukozytose bei Neutrophilie bzw. rela-
 tiver Lymphopenie im Differential-Blutbild oder einer
 BSG-Beschleunigung, zeigten sich zumeist in finalen
 Krankheitsstadien analog zu Veränderungen, wie sie an-
 hand anderer Neoplasien und Systemerkrankungen im
 Schrifttum aufgefunden werden.

Es scheint jedoch der Hinweis auf das relativ häufige
 Auftreten von Eosinophilie und die Ausbildung einer
 normochromen Anämie bei der M.F. und den oftmals be-
 reits in früheren Krankheitsstadien erhöhten Serum-
 Cu^{++} -Spiegel bei den Melanomträgern gerechtfertigt.

VII. Literaturverzeichnis

- Annoni, G. : Sul compartamento dei leucocitici eosinofili nei blastomi maligni. Haematologica (It.) 23,435 (1941)
- Arzt, L. : Die MF in der europäischen und amerikanischen Forschung. Hautarzt 2,519 (1951)
- Auspitz : zitiert nach Stüttgen und Meisterernst
- Banerjee, R.N., R.M. Narang : Haematological changes in malignancy. Brit. J. Haemat. 13,829 (1967)
- Bettingen, Ch. : Über hochgradige Eosinophilie bei Mykosis fungoides. Med. Welt 45,2507 (1968)
- Birckhardt, R., J. Kunze : Beiträge zur immunologischen Reaktionsbereitschaft bei malignem Melanom. Z. Hautkrkh. 49(8),315 (1974)
- Böttiger, L.E., C.A. Svedberg : Normal erythrocyte sedimentation rate and age. Brit.med.J. 2,85 (1967)
Ref. DMW. 102,1362 (1977)
- Bourgoin, J.J., Vitris, M., Rifa, J. u. J. Genève: Study of peripheral human lymphocytes forming spontaneous rosettes with sheep erythrocytes in malignant melanomas. Behring Inst. Mitt. 56,263-267 (1975)
- Brain, M.C. : Microangiopathic hemolytic anemia. New Engl. J. Med. 281,833 (1969)
- Burg, G. u. O. Braun-Falco : Celluläre Reaktion in Haut und Blut bei Mycosis fungoides. Hautarzt 25,178-187 (1974)
- Cartwright, G.E. : The anaemia of chronic disorders. Seminars in Haematology 3,351 (1966)
- Cartwright, G.E., G.R. Lee : The anaemia of chronic disorders. Brit. J. Haemat. 21,147 (1971)

- Dacie, J.V. : Practical Haematology.
2nd edn. Churchill, London (1956)
- Davids, N.C., Herron, J.J., G.R. McLeod : Malignant Melanoma in Queensland, Analysis of 400 skin lesions. Lancet 407 (1966)
- Degos : zitiert nach Gottron
- Desforges, J.F., Ross, J.D. and W.C. Moloney : Mechanismus of anaemia in leukemia and malignant lymphoma. Amer. J. Med. 28,69 (1960)
- Eastham, R.D. : Interpretation klinisch-chemischer Laborresultate. Verlag S.Karger, Basel-München-New York (1970)
- Eggstein, M. : Klinisch-chemische Laboratoriumsdiagnostik der malignen Tumoren und Haemoblastosen. Ergebn. Labor.-Med. 3,1 (1967)
- Feyrter, F., A. Luger : Z. Haut- und Geschl.-Krk. 46,205 (1971)
- Fölsch, E., Drings, P., H. Wohlenberg : In : G. Schettler, Innere Medizin, Bd. 2,3. Aufl., G.Thieme-Verlag, Stuttgart (1972)
- Frazer, J.F. u. H.J. Schwartz : Arch. Derm. Syph. 33,1 (1936)
- Frick, P. : In : W. Siegenthaler, Klinische Pathophysiologie. 2. Aufl. G.Thieme-Verlag, Stuttgart (1973)
- Fried, R., I. Hoeflmayr : Simultanbestimmung von Kupfer und Eisen im Serum. Münch. med. Wschr. 116, Nr. 3,11 (1974)
- Ganzoni, A. : In : R. Hegglin : Differentialdiagnose innerer Krankheiten. 13. Auflage G.Thieme-Verlag, Stuttgart (1975)
- Gartmann, H. : In : Haut- u. Geschl.-Krk. Bd. II, hrsg. H.G. Bode und G.W. Korting, G.Fischer-Verlag, Stuttgart (1970)
- Gehrmann, G., J. Heck : Mikroangiopathische haemolytische Anämie bei metastasierendem Magenkarzinom. Dtsch. med. Wschr. 96,1118 (1971)

- Geisenhainer, U. : zitiert nach G.K. Steigleder
- Gerstenberg, H.W. : Dtsch. Arch. klin. Med. 185,62 (1940)
- Gertler, W. : In : Haut- und Geschl.Krkh. Bd. II, hrgg.
H.G. Bode und G.W. Korting, G.Fischer-Verlag
Stuttgart (1970)
- Ghon, A., B. Roman : zitiert nach Mundt, E.
- Goormaghtigh, N. : Contribution à l'étude de la prolifération maligne du tissu réticuloendothélial
Bull.Acad.roy.méd.Belgique 6,Nr.11,812 (1926)
- Gotttron, H.A. : In : H.A. Gotttron u. W. Schönfeld, Dermatologie und Venerologie, Bd. IV, G.Thieme-Verlag
Stuttgart (1960)
- Graciansky de, P., S. Bouille : Atlas der Dermatologie,
Bd. V
- Graciansky de, P., J. Guilaine : Le mycosis fongoide.
Ann. Méd. interne 126,162-169 (1975)
- Graciun und Ursu : zitiert nach Mundt, E.
- Greither, A. : Dermatologie und Venerologie, Heidelberger
Taschenbücher, Bd. 113, Springer-Verlag
Berlin-Heidelberg-New York (1972)
- Grewe, H.E. und H.E. Schlitter : Beitrag zur Frage der
Bluteosinophilie bei malignen Tumoren.
Klin. Wochr. 32,5/6,118 (1954)
- Gross : In : Gross-Schölmerich, Lehrbuch der inneren Medizin, 5. Aufl. Schattauer-Verlag Stuttgart (1977)
- Grunze, H. : Über Veränderungen des weißen Blutbildes und der blutbildenden Organe bei Kranken mit bösartigen Lungengeschwülsten. Folia haemat.
(Frankfurt) 5,206 (1961)
- Halliday, W.J., Maluish, A.E., Little, J.H. und N.C. Davis :
Leukocyte adherence inhibition and specific immunoreactivity in malignant melanoma.
Int. J. Cancer 16/4,645-658 (1975)
- Hauss, H. und A. Proppe : Archiv Dermatol. Forschung
244,193 (1972)

- Heck, J. : Hämatologische Befunde bei metastasierenden Malignomen. Dtsch.med.Wschr. 99,2530-2535 (1976)
- Heck, J., Feld, J., G. Gehrman : Hämolytische Anämien bei metastasierenden Malignomen (Eine Analyse von 68 Fällen). Med.Klin. 67,1469 (1972)
- Heilmeyer, L. : In : Handbuch der Inneren Medizin Bd. II hrsg. H.v. Schwegk, Springer-Verlag Berlin (1967)
- Heite, H. J. : Archiv Dermatol. Forschung 244,206 (1972)
- Heite, H. J., P. Socha : Häufigkeitsanalytische Untersuchungen zur Systematik der Mycosis fungoides. Arch.Derm.Syph. (Berlin) 193,118-142 (1951)
- Helmke, R. : Über die Heilungsaussichten der MF Derm. Wschr. 120, 142 (1949)
- Hensler, L. : Hohe Leukocytose durch Karzinom Schweiz. Med. Wschr. 43,1032 (1953)
- Herxheimer, K. und H. Martin : Mykosis fungoides, In : J. Jadassohn, Handbuch Haut- und Geschl.-Krkh. Bd. VIII 1,175-260, Springer-Verlag Berlin (1929)
- Hinshaw, D.B., H.J. Hoxie : California Med. 71,300 (1949)
- Homma : Virchows Archiv 233,11 (1932)
- Hughes, W.F., C.S. Higley : Ann.int.Med. 37,1085 (1952)
- Hyman, G.A. : Studies on anemia of disseminated malignant neoplastik diseases. II. The hemolytic factor. Blood, 9,911 (1954)
- Hyman, G.A. : The carcinoma anaemia of cancer. Amer. J. Roentgenol. 79,511 (1958)
- Jung, E.G., Bersch, A. und C. Köhler : Arch. Dermatol. Forschung 244,186 (1972)
- Jung, H.D., J. Kölzsch : Zur Epidemiologie von Präcanzerosen und bösartigen Tumoren der Haut, V. Melanosis circumscripta praecancerosa und malignes Melanom. Hautarzt 19,350-356 (1968)

- Korting, G.W. : Über Klinik und Therapie der Melanome.
Dtsch. Ärzteblatt 7, 367-380 (1964)
- Korting, G.W. : Die Haut im Alter und ihre Krankheiten.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York
(1973)
- Korting, G.W. : Therapie der Hautkrankheiten. 3. Auflage
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York
(1974)
- Korting, G.W. : Die Basaliome, Dtsch. Ärzteblatt 11, 621
(1978)
- Kugelmeier, L.M. : zitiert nach J. Heck
- Kuhlmann, U. : In : R. Hegglin, Differentialdiagnose innerer Krankheiten. 13. Auflage, G.Thieme-Verlag
Stuttgart (1975)
- Lazarus : zitiert nach H.A. Gottron
- Long, J.C., M.C. Mihm : Mycosis fungoides with extracutaneous dissemination. A distinct clinicopathologic entity, Cancer (Philad.) 34/5, 1745-1755
(1974)
- Lüthy, R. und W. Siegenthaler : In : R. Hegglin, Differentialdiagnose innerer Krankheiten. 13 Auflage
G.Thieme-Verlag, Stuttgart (1975)
- Lutz, W. : Lehrbuch der Haut- und Geschl.-Krk. 3. Auflage
S.Karger-Verlag, Basel-New York (1963)
- Matras, A. : Hautarzt 4, 113 (1953)
- Maximow, A. : zitiert nach G. Burg und O. Braun-Falco
- Merk, E. : Klinisches Labor, 11. Auflage der Med.-chem.
Untersuchungsmethoden, Darmstadt (1970)
- Meuret, G., Schmitt, E., M. Hagedorn : Monocytopoiesis in chronic eczematous diseases, psoriasis vulgaris and mycosis fungoides.
J. Invest. Derm. 66/1, 22-28 (1976)
- Michenfelder, J. : Med. Klin. 29, 1055 (1953)

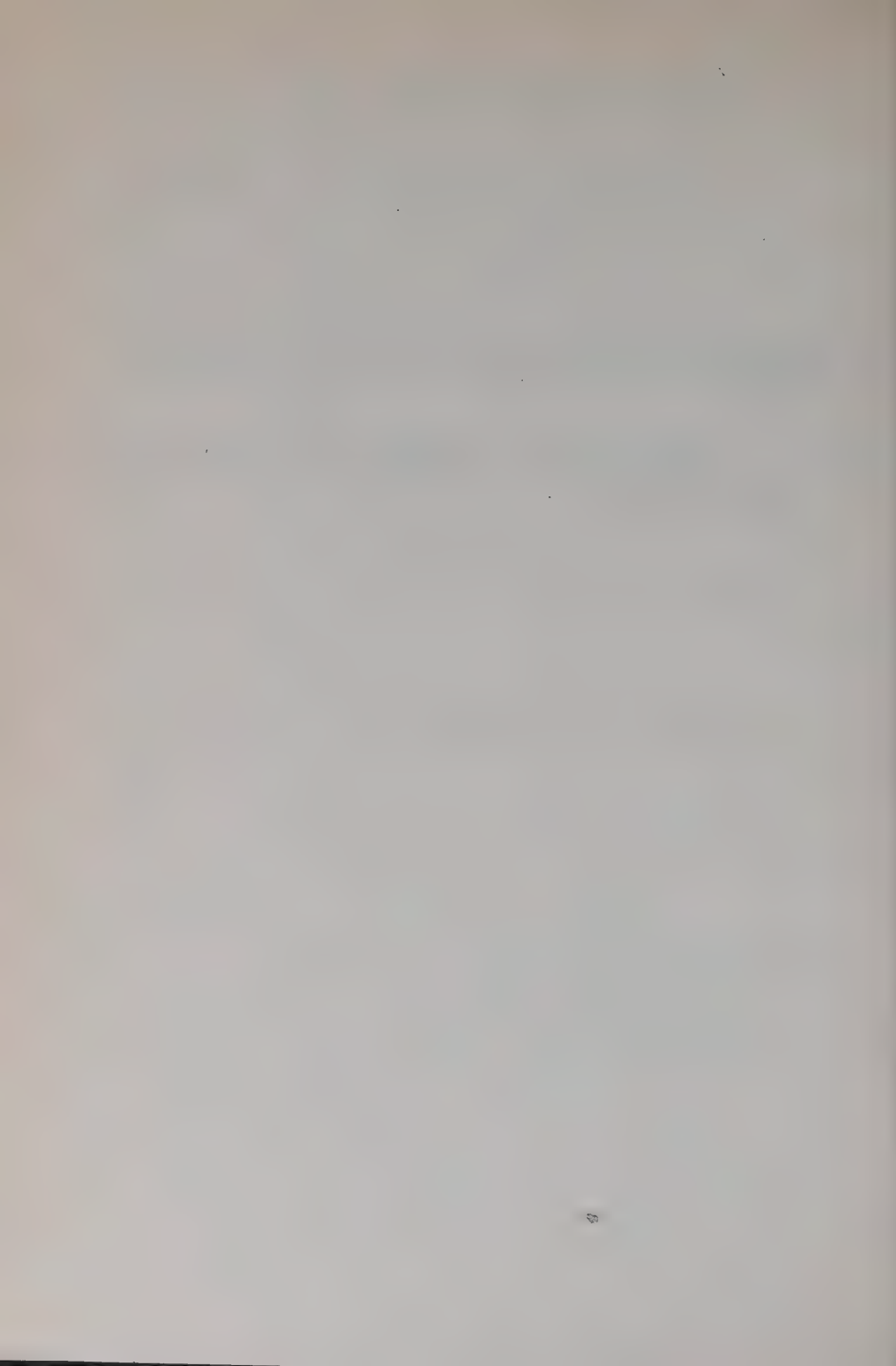
- Misgeld, V. : Zur Immunologie des Melanommalignoms.
Hautarzt 24,511-519 (1973)
- Montgomery, H. : Dermatopathology, Harper und Row
New York-Evanston-London (1967)
- Müller-Seifert : Taschenbuch der medizinisch-klinischen
Diagnostik, hrsg. H.Frhr.v. Kress, 69. Auf-
lage, S. 422. Verlag J.F.Bergmann, München
(1966)
- Mundt, E. : Das Retothelsarkom und die Retothelsarkomatose
In : Ergebn. der inn. Med. und Kinderheilk.,
Bd. 3 Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidel-
berg (1952)
- Nosko, L. : Welche Umstände beeinflussen den Verlauf des
malignen Melanoms? (Katamn.Unters.des Schick-
sals von 127 Melanompatienten)
Zschr. Haut- und Geschl.Krkh. 5,193-210 (1968)
- Oberling, C.H. : zitiert nach E. Mundt
- Oehme, Ch. : Katamnestische Untersuchungen zur Klinik und
Verlaufsaussage der Mykosis fungoides.
Diss. Mainz (1966)
- d'Oliveira, G. : Über die Stellung der Retothelsarkome im
System der Lymphdrüsengeschwülste.
Virchows Archiv 298,465 (1937)
- Paltauf : zitiert nach G. Burg und O. Braun-Falco
- Pellisier und Wolters : zitiert nach Ch. Oehme
- Pinkus, H., A.H. Mehregan : A guide to dermatohistopatho-
logy. Meredith Corporation, New York (1969)
- Pirofsky, B. : Studies on hemolysin and agglutinin of
leukemic leukocytes, Blood 12,620 (1957)
- Poulakos, M. : Katamnestische Untersuchungen des Schick-
sals von 95 Melanompatienten. Diss. Mainz
(1971)
- Prellwitz, W. : Klinisch-chemische Diagnostik.
G.Thieme-Verlag, Stuttgart (1972)

- Pribilla, W. : Simultane Anwendungen radioaktivem Eisen (Fe^{59}) und radioaktivem Chrom (Cr^{51}) zur Untersuchung der Anämie bei Hämoblastosen. Dtsch. med. Wschr. 86, 1178 (1961)
- Pribilla, W. : Tumoranämien, Dtsch. med. Wschr. 96, 754 (1971)
- Rick, W. : Klinische Chemie und Mikroskopie. 5. Auflage Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1977)
- Robinson, W.A. : Granulocytosis in neoplasma. Ann. N.Y. Acad. Sci. 203, 212-218 (1974)
- Roulet, F. : Beiträge zur Kenntnis des Retothelsarkoms der Lymphknoten und anderer lymphoider Organe. Virchow Arch. 286, 702-732 (1932)
- Rundles, R.W., U. Jonsson : Metastases in bone marrow and myelophthisic anemia from carcinoma of the prostate. Amer. J. med. Sci. 218, 241 (1949)
- Schönfeld, W. : Lehrbuch der Haut- und Geschl.-Krkh. 9. Auflage, G.Thieme-Verlag Stuttgart (1965)
- Schmidt, K.E.A. : Hochgradige Bluteosinophilie bei malignen Tumoren. Ärztl. Wschr. 7, Heft 50, 1184 (1952)
- Schwarze, E.W., P. Ude : Immunoblastic sarcoma with leukemic blood picture in the terminal stage of mycosis fungoides. Arch. Abt. A Path. Anat. 369/2, 165 (1975)
- Scott, E.J. van, Cendenning, W.E., G. Brecher : Arch. Derm. (Chic) 89, 785 (1964)
- Sequeira, J. H., P.N. Panton : Case of Erythrodemia with Lymphocytosis, Proc. Royal Soc. of Med. 14, Nr. 11. Sect. of Derm. p. 98 (1921)
ref. Zbl. Haut- und Geschl.-Krkh. 3, 228 (1922)
- Siegenthaler, W. : Klinische Pathophysiologie, 2. Auflage G.Thieme-Verlag Stuttgart (1973)

- Simon, K.H. : Die gleichzeitige Bestimmung von Kupfer und Eisen im Serum. Med. Mschr. 28, Heft 11, 508 (1974)
- Steigleder, G.K. : Dermatologie und Venerologie
G.Thieme-Verlag Stuttgart (1972)
- Stowers : Discussion in the Royal Soc. of Med.,
Sitzg. v. 21. V. 1914
ref. Arch. f. Dermat. 119, II 538
- Sträuli, P. : In : W. Siegenthaler, Klinische Pathophysiologie, 2. Auflage, G.Thieme-Verlag Stuttgart (1973)
- Stüttgen, G., W. Meisterernst : Mycosis fungoides.
In : Handbuch der Haut- und Geschl.-Krkh.,
Erg.-Werk, Bd. III Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (1963)
- Vries, J.E. de, P. Rumke : Tumour associated lymphocyte cytotoxicity superimposed on spontaneous cytotoxicity in melanoma patients.
Int. J. Cancer 17/2, 182-190 (1976)
- Wildner, G.P. : Zur Häufung des malignen Melanoms.
Arch. Geschwulstforsch. 22, 71 (1961)
- Wiskemann, A und M. Schüssler : Der Wert von Laboruntersuchungen für die frühzeitige Erkennung von Melanommetastasen.
Arch.Dermatol.Forschung 244, 206/207 (1972)
- Zucker-Franklin, D., Melton, I.W., F. Quagliata : Ultrastructural immunologic, and functional studies on Sezary cells a neoplastic variant of Thymus derivated (T) Lymphocytes.
Proc.Nat.Acad.Sci. U S A 71/5, 1877-1881 (1974)
- v. Zumbusch : zitiert nach G. Burg und O. Braun-Falco

Herrn Professor Dr. Korting gilt an dieser Stelle mein aufrichtiger Dank für die freundliche Überlassung des Themas.

Ausserdem möchte ich Herrn Dr.Dr.Brachtel für seine bereitwillige Hilfe und für manchen wertvollen Ratschlag danken.



Lebenslauf

Am 14. Oktober 1942 wurde ich als 5. Kind des Gutsbesitzers Wilhelm Schübler und seiner Ehefrau Maria Margarete Schübler, geb. Reitter in Wriezen/Oderbruch geboren.

Nach unserer Flucht im Jahre 1945 lebte meine Familie in Mainz, wo mein Vater ein Betonwerk aufbaute und später mit der Herstellung und dem Vertrieb von Bedarfsartikeln für die Steinindustrie beschäftigt war.

In Mainz besuchte ich die Grundschule und ab 1954 das Gutenberg-Gymnasium bis zum Abitur im Jahre 1964.

Bevor ich im Jahre 1966 das Medizinstudium an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz begann, studierte ich dort Kunstgeschichte und Biologie. Neben dem Studium arbeitete ich nach meines Vaters Tod im Jahre 1963 bis zur Geschäftsaufgabe im Jahre 1970 im elterlichen Betrieb.

Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im Frühjahr 1970.

Am 21. 3. 1974 legte ich in Mainz das Staatsexamen ab.

Die Medizinalassistentenzeit absolvierte ich an Wiesbadener und Münchener Kliniken, davon sechs Monate auf internistischen und sieben Monaten auf chirurgischen Stationen. Nach der im Oktober 1975 erlangten Approbation widmete ich mich der internistischen Fachausbildung und bin zur Zeit an einer Wiesbadener Klinik für rheumatische Erkrankungen und Stoffwechselkrankheiten beschäftigt.

